

LO STUDIO DELLA PANDEMIA DA SARS-COV-2 IN ITALIA

**Il contributo scientifico
della Fondazione Bruno Kessler**

Stefano Merler



FONDAZIONE
BRUNO KESSLER

PRESS

Fondazione Bruno Kessler
Centro Health Emergencies

Stefano Merler

Lo studio della pandemia da SARS-COV-2 in Italia

Il contributo scientifico della Fondazione Bruno Kessler

FBK Press

MERLER, Stefano

Lo studio della pandemia da SARS-COV-2 in Italia : il contributo scientifico della Fondazione Bruno Kessler / Stefano Merler. - Trento : FBK Press, 2026. - 1 testo elettronico (PDF) (184 p.) : ill.

Bibliografia: pp. [171]-184

eISBN 978-88-98989-90-4

1. COVID-19 - Pandemie - Ricerca [da parte della] Fondazione Bruno Kessler

362.1962414400945 (DDC WebDewey)

Scheda bibliografica: Biblioteca FBK

Immagine di copertina: Adobe Stock

I volumi di FBK Press sono pubblicati anche grazie ai contributi della Provincia autonoma di Trento e della Direzione generale Educazione, ricerca e istituti culturali del Ministero della Cultura.



ISBN 978-88-98989-90-4

© 2026 L'autore



La presente opera è rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione-NonCommerciale-NonOpereDerivate 4.0 Internazionale

Indice

Ringraziamenti	9
Prefazione	13
Introduzione	17
1. Gennaio-febbraio 2020: prime analisi sull'epidemia in Cina	21
1.1. Competenze del Centro Health Emergencies di FBK	21
1.2. Prime stime epidemiologiche in Cina	24
1.3. Lezioni apprese	29
1.4. La presentazione all'Istituto Superiore di Sanità	30
2. Febbraio 2020: Il Piano di Contingenza COVID-19	35
2.1. Scenari di impatto di SARS-CoV-2 in Italia	35
2.2. Il Piano di Contingenza COVID-19	41
2.3. Valutazione a posteriori del Piano di Contingenza COVID-19	46
2.4. Architettura del Piano: coerenza tra framework OMS e realtà italiana	49
3. Febbraio-marzo 2020: la prima ondata	53
3.1. Stime di trasmissibilità e severità di SARS-CoV-2 nelle prime settimane	53
3.2. Chiusure locali e lockdown: lezioni apprese	59
3.3. Stime di trasmissibilità e severità di SARS-CoV-2 nella prima ondata	65
3.4. Qualità dei dati	70
4. Primavera-estate 2020: l'allentamento del lockdown	75
4.1. L'allentamento del lockdown	76
4.2. Valutazione del documento sulle riaperture – 22 aprile 2020	83

4.3. Lezioni apprese	89
4.4. Studi complementari	91
5. Autunno 2020: la seconda ondata	97
5.1. Scenari di impatto di SARS-CoV-2 in autunno	97
5.2. Il Libro Blu	99
5.3. Ripartenza dell'epidemia in autunno	100
5.4. Trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole	103
5.5. Ruolo della politica e dell'epidemiologia	108
5.6. Zone rosse, arancioni e gialle: lezioni apprese	110
6. Varianti di SARS-CoV-2 e vaccinazione	117
6.1. Tempi chiave delle varianti di SARS-CoV-2	118
6.2. Trasmissibilità delle varianti di SARS-CoV-2	120
6.3. Analisi del rischio epidemiologico associato alla variante Alfa	121
6.4. Efficacia dei vaccini contro SARS-CoV-2	124
7. Calcolo di R_t e proiezioni a breve termine	133
7.1. Stime della trasmissibilità di SARS-COV-2 in Italia	134
7.2. Proiezioni per le occupazioni di posti letto e terapia intensiva	143
7.3. Valutazione del Sistema di Monitoraggio	145
Appendice. Modelli statistici e matematici	149
1. Stima dei parametri epidemiologici fondamentali	149
2. Controllabilità di un'epidemia: il caso della SARS	155
3. Dinamica di trasmissione delle malattie infettive	156
4. Previsioni, scenari, proiezioni	160
Conclusioni	167
Bibliografia	171

*I learned very early the difference between knowing
the name of something and knowing something.*
– Richard P. Feynman

Ringraziamenti

Desidero ringraziare Monica e Leonardo per il sostegno costante nei lunghi e difficili anni della pandemia.

Desidero inoltre ringraziare le numerose colleghe e i numerosi colleghi della Fondazione Bruno Kessler che con competenza, dedizione, disponibilità e resilienza hanno reso possibile questo lavoro.

Desidero infine ringraziare le numerose coautrici e i numerosi coautori e le rispettive istituzioni di appartenenza, italiane e internazionali, per la collaborazione nell'ambito delle ricerche scientifiche svolte sulla pandemia da COVID-19, che sono alla base di questo libro:

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Bologna, Italia

APSS, Trento, Italia

ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, Milano, Italia

ASST Lodi, Lodi, Italia

ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

ATS della Città Metropolitana di Milano, Milano, Italia

ATS di Brescia, Brescia, Italia

ATS di Pavia, Pavia, Italia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma, Italia

Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia

Banca d'Italia, Roma, Italia

Central European University, Vienna, Austria

Cyprus University of Technology, Limassol, Cipro

Direzione Generale della Sanità – Regione Lombardia, Milano, Italia

Emory University, Atlanta, Georgia, Stati Uniti
European Centre for Disease Prevention and Control, Stoccolma, Svezia
Fogarty International Center, Bethesda, Maryland, Stati Uniti
Fondazione Edmund Mach, San Michele all'Adige, Trento, Italia
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia
Fondazione ISI, Torino, Italia
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, Stati Uniti
Fudan University, Shanghai, Cina
Humanitas Clinical and Research Centre – IRCCS, Rozzano, Milano, Italia
Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changsha, Cina
Imperial College London, Londra, Regno Unito
Indiana University, Bloomington, Indiana, Stati Uniti
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Parigi, Francia
Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic Batut”, Belgrado, Serbia
Institute of Tropical Medicine, Anversa, Belgio
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia
IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università di Genova, Genova, Italia
Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia
Istituto Nazionale di Genetica Molecolare, Milano, Italia
Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), Roma, Italia
Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, Stati Uniti
Medici con l'Africa CUAMM, Padova, Italia
Ministero della Salute, Roma, Italia
Northeastern University, Boston, Massachusetts, Stati Uniti
Ospedale Civile – Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia
Sapienza Università di Roma, Roma, Italia
Sichuan University, Chengdu, Cina
Struttura del Commissario Straordinario per l'emergenza COVID-19, Italia
Universidad Carlos III de Madrid, Leganés, Spagna
Università Bocconi, Milano, Italia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia
Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italia
Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia
Università degli Studi di Padova, Padova, Italia
Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia
Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia
Università degli Studi di Trento, Trento, Italia
Università degli Studi di Udine, Udine, Italia
Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgio
University of Bern, Berna, Svizzera
University of Florida, Gainesville, Florida, Stati Uniti
University of Greenwich, Londra, Regno Unito
University of Hong Kong, Hong Kong, Cina
University of Oxford, Oxford, Regno Unito
University of Southampton, Southampton, Regno Unito

Prefazione

Questo libro nasce con l'obiettivo di documentare il lavoro scientifico svolto dalla Fondazione Bruno Kessler durante la pandemia da COVID-19, la malattia causata dal virus SARS-CoV-2. Il volume presenta in modo chiaro i metodi utilizzati, i dati disponibili e le evidenze prodotte, senza introdurre commenti o giudizi retrospettivi degli eventi. L'intento è quello di offrire una memoria storica e scientifica, restituendo un quadro fedele del contributo fornito al Paese in uno dei momenti più critici della sua storia recente.

La pandemia da COVID-19 ha rappresentato una crisi sanitaria globale senza precedenti, mettendo a dura prova la tenuta dei sistemi sanitari, la coesione sociale e la fiducia collettiva nella scienza. In Italia, come altrove, l'emergenza ha imposto di coniugare tempestività e rigore, urgenza decisionale e solidità metodologica.

È in questo contesto che il Centro Health Emergencies della Fondazione Bruno Kessler (nel seguito Centro FBK-HE), sotto la direzione di Stefano Merler, ha contribuito in modo continuativo all'analisi dei dati epidemiologici. Sono stati sviluppati modelli statistici, matematici e computazionali per comprendere l'evoluzione dell'epidemia, valutare l'impatto sul sistema sanitario e analizzare l'efficacia delle misure di intervento adottate. Successivamente, tali strumenti hanno consentito anche l'interpretazione degli effetti della campagna vaccinale.

Questa sfida è stata affrontata mettendo a disposizione delle istituzioni nazionali e territoriali l'esperienza maturata in oltre vent'anni di attività scientifica sull'epidemiologia delle malattie infettive. Le attività di ricerca hanno supportato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Ministero della Salute, il Comitato Tecnico Scientifico (CTS), la Struttura del Commissario

Straordinario per l'emergenza COVID-19, guidata dal generale Francesco Paolo Figliuolo e alcune amministrazioni territoriali, tra cui Regione Lombardia, Provincia autonoma di Trento e Regione Veneto.

Questo libro si propone di presentare in modo documentato e tecnico il percorso scientifico del Centro FBK-HE, senza alcuna pretesa di esaustività rispetto alla vasta produzione scientifica globale. I contributi scientifici prodotti possono essere approfonditi consultando i riferimenti bibliografici, che raccolgono la documentazione scientifica alla base delle analisi presentate in questo volume.

Mettere a disposizione delle istituzioni oltre vent'anni di esperienza nell'epidemiologia matematica non è stata solo una scelta professionale, ma un dovere civile. La Fondazione Bruno Kessler ha inteso la ricerca non come un esercizio teorico, ma come uno strumento operativo di supporto in tempo reale. In coerenza con questa visione di scienza come servizio al bene pubblico, il lavoro è stato svolto a titolo gratuito.

Proprio per onorare questo spirito di servizio, i contenuti di questo volume sono resi disponibili in modalità *open access* e gratuita, affinché la conoscenza resti patrimonio comune e accessibile.

Nessun membro del Centro FBK-HE ha ricoperto ruoli decisionali durante la pandemia. I rapporti con le istituzioni si sono configurati esclusivamente come collaborazioni scientifiche formali, finalizzate allo svolgimento congiunto di attività di ricerca scientifica.

Tali attività hanno incluso la produzione di modelli matematici e statistici per la valutazione dell'impatto del COVID-19 sul sistema sanitario, l'analisi dell'efficacia di strategie di intervento e la stima di indicatori epidemiologici, come l'indice di trasmissibilità R_t .

Il contributo del Centro FBK-HE è rimasto rigorosamente confinato alla sfera dell'evidenza scientifica, garantendo quella necessaria distinzione tra l'analisi dei dati e le successive scelte politiche, amministrative o operative, che sono rimaste in capo alle autorità competenti.

Il presente volume ha finalità esclusivamente scientifiche e documentali. Le analisi e le ricostruzioni proposte riflettono il contesto informativo e conoscitivo disponibile nei diversi momenti considerati e non intendono formulare giudizi retrospettivi sull'operato di istituzioni o decisori.

In particolare, le analisi retrospettive su alcune misure di intervento hanno il solo scopo di esaminare, in un'ottica scientifica e metodologica, l'efficacia complessiva degli interventi adottati, al fine di migliorare la preparazione del Paese di fronte a future emergenze sanitarie.

Pertanto, nulla di quanto contenuto nel presente volume può essere interpretato come attribuzione, diretta o indiretta, di responsabilità, colpa o negligenza a persone fisiche, enti o istituzioni, né come valutazione della legittimità o adeguatezza giuridica delle decisioni adottate.

In definitiva, l'impegno della Fondazione Bruno Kessler è stato quello di andare oltre i nomi e le etichette, cercando la sostanza dei fenomeni attraverso il rigore del dato. Come scriveva Richard Feynman, esiste una differenza sostanziale tra “conoscere il nome di qualcosa” e “conoscere qualcosa”. L'auspicio è che questo volume possa aiutare chi lo leggerà a percorrere proprio questa strada.

Trento, 28 gennaio 2026

Andrea Simoni
Segretario Generale della Fondazione Bruno Kessler

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha rappresentato un'emergenza sanitaria globale di portata eccezionale. Ha messo alla prova non solo i sistemi sanitari, ma anche la capacità collettiva di comprendere, decidere e agire sulla base di dati e della conoscenza scientifica. In pochi mesi, il virus SARS-CoV-2 ha inciso significativamente sulle dinamiche sociali ed economiche, portando con sé una crisi sanitaria, sociale ed economica senza precedenti.

Il virus SARS-CoV-2, identificato nel dicembre 2019 a Wuhan, in Cina, ha mostrato fin da subito una elevata capacità di diffusione. La trasmissione asintomatica e pre-sintomatica e l'elevata contagiosità hanno complicato le strategie di contenimento tradizionali, basate sull'isolamento dei casi e sul tracciamento dei contatti.

In Italia, il primo focolaio riconosciuto a Codogno, nel febbraio 2020, segnò l'inizio di un periodo di elevata incertezza. Dopo l'individuazione dei primi casi autoctoni, il virus si è diffuso rapidamente.

La gravità dell'epidemia ha portato all'adozione di misure senza precedenti, tra cui "zone rosse", lockdown generalizzati, chiusure delle scuole e delle attività economiche. In seguito, l'arrivo dei vaccini ha aperto una nuova fase, caratterizzata da campagne di immunizzazione di massa e dal progressivo allentamento delle restrizioni.

La risposta del Paese a questa pandemia si è basata sulla necessità di coniugare rapidità decisionale e rigore scientifico. Questo ha richiesto analisi costanti, modelli aggiornati e valutazioni tempestive dell'impatto delle misure, dei rischi e delle prospettive future. Il lavoro del Centro FBK-HE si è collocato in questo spazio tra la produzione scientifica e le decisioni operative, contribuendo con analisi e modelli utili alle scelte istituzionali.

Questo volume nasce dall'esigenza di rendere pubblici e sistematici i pilastri scientifici che hanno guidato l'azione del Centro FBK-HE durante l'emergenza sanitaria da COVID-19. In un'epoca di sovraccarico informativo, l'obiettivo è offrire una base documentale certa, fondata su dati e metodi validati, un documento di conoscenza per chi desidera approfondire. L'intento del volume è di fungere da memoria storica e scientifica per il Paese, rifuggendo da ogni tentazione di riscrittura a posteriori dei fatti.

Il libro è articolato in sette capitoli e in un'appendice metodologica. Ogni capitolo affronta un periodo specifico della pandemia o un tema di rilevanza scientifica, seguendo un ordine cronologico e logico che ripercorre l'evoluzione dell'epidemia e della risposta italiana.

Il Capitolo 1 analizza le attività del Centro FBK-HE durante le prime settimane, quando ancora il virus era confinato in Cina – secondo le evidenze disponibili al tempo. Vengono presentati i primi studi internazionali, che hanno fornito le basi per comprendere la trasmissibilità del virus SARS-CoV-2 e la difficoltà del suo contenimento.

Il Capitolo 2 descrive la partecipazione del Centro FBK-HE all'elaborazione del Piano di Contingenza per il COVID-19. Viene spiegato come le simulazioni modellistiche suggerissero l'adozione di misure restrittive per contenere i primi focolai locali di trasmissione e mantenere l'epidemia sotto controllo.

Il Capitolo 3 analizza la prima fase epidemica in Italia, presentando le prime stime di trasmissibilità e severità clinica. Vengono inoltre riportate analisi ex post sull'efficacia degli interventi locali e del lockdown nazionale, da cui emergono lezioni rilevanti per la preparazione a future emergenze. Il capitolo affronta infine le criticità legate alla qualità dei dati disponibili.

Il Capitolo 4 ripercorre la fase di allentamento graduale del lockdown nazionale. Vengono presentate le analisi condotte per valutare i rischi di riaccensione dei focolai e le lezioni apprese in vista di future emergenze. Si affronta anche la questione della non prevedibilità del COVID-19.

Il Capitolo 5 esamina il ritorno della trasmissione virale in autunno e la definizione del sistema di zone a colori (zone rosse, arancioni e gialle), con valutazioni ex post di efficacia. Si affrontano anche le questioni legate alla trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole, nonché quelle collegate alla comunicazione, al ruolo della politica e al rapporto tra scienza e decisione pubblica.

Il Capitolo 6 si concentra sull'emergere delle nuove varianti virali e sull'impatto della campagna vaccinale. Vengono presentate le stime sulla trasmissibilità delle varianti e sull'efficacia dei vaccini.

Il Capitolo 7 illustra i metodi per la stima in tempo reale dell' R_t e per la realizzazione di proiezioni a breve termine dell'occupazione di posti letto in area medica e terapia intensiva.

L'Appendice propone un breve approfondimento metodologico su alcuni concetti fondamentali della modellistica epidemiologica: parametri chiave, controllabilità di un'epidemia, modelli matematici e statistici, previsioni e analisi di scenario.

Vengono infine riportati fin da subito alcuni indicatori bibliometrici relativi ai risultati scientifici ottenuti dal Centro FBK-HE nello studio della pandemia, sui quali si fonda questo libro. Infatti, ogni tema affrontato e ogni analisi condotta hanno prodotto pubblicazioni scientifiche, verificabili e sottoposte al vaglio della comunità scientifica internazionale.

Le pubblicazioni scientifiche non esprimono verità assolute, ma risultati ottenuti mediante metodi rigorosi. Nel loro insieme, pur con limiti esplicitamente riconosciuti, esse rappresentano il miglior strumento disponibile per la produzione di conoscenza, sebbene soggetto a inevitabili incertezze metodologiche.

Nel campo dell'epidemiologia, il Centro FBK-HE ha fornito una serie di contributi utili alla comprensione della diffusione di SARS-CoV-2. Sono stati pubblicati 49 articoli scientifici su riviste peer-reviewed, cioè articoli la cui pubblicazione è subordinata alla valutazione positiva di almeno due revisori anonimi esperti del settore.

Secondo i dati di Journal Citation Reports riferiti all'anno di pubblicazione di ciascun contributo, l'impact factor complessivo di queste pubblicazioni è pari a 677,5, con una media di 13,8 per articolo.

In base alle metriche Scopus per l'anno 2024, 9 articoli (18,4%) sono stati pubblicati su riviste rientranti nel top 1% delle più citate a livello mondiale, 31 articoli (63,3%) su riviste classificate nel top 10% e 44 articoli (89,8%) su riviste appartenenti al top 25%.

Complessivamente, queste pubblicazioni scientifiche hanno ricevuto 10.478 citazioni (dati tratti da Scopus, accesso 5 febbraio 2026), e 19 di esse (38,8%) hanno ottenuto 50 o più citazioni. Questi dati forniscono una rappresentazione della produzione scientifica del Centro FBK-HE.

1. Gennaio-febbraio 2020: prime analisi sull'epidemia in Cina

In questo capitolo sono descritte le attività scientifiche condotte su SARS-CoV-2 nelle prime settimane del 2020, appena emersa pubblicamente l'esistenza del focolaio epidemico di Wuhan, in Cina. A quel tempo, il virus era indicato come 2019-nCoV (abbreviazione di *2019 novel coronavirus*, “nuovo coronavirus 2019”). Questo passaggio è propedeutico alla comprensione delle analisi realizzate successivamente.

Prima di affrontare questo tema, vengono mostrate brevemente le competenze in epidemiologia delle malattie infettive che hanno reso possibili quegli studi.

1.1. *Competenze del Centro Health Emergencies di FBK*

Presso FBK è attivo, sin dai primi anni Duemila, un gruppo di ricerca specializzato nello studio dell'epidemiologia delle malattie infettive. Con il tempo, questo nucleo di ricerca si è progressivamente consolidato fino a essere oggi riconosciuto ufficialmente come Centro FBK-HE; una struttura che svolge un ruolo rilevante, a livello nazionale e internazionale, nell'analisi della diffusione degli agenti patogeni.

Nel corso di oltre due decenni, il Centro FBK-HE ha sviluppato e raffinato un ampio ventaglio di competenze nel campo della modellistica statistica, matematica e computazionale. Questi strumenti costituiscono oggi la base metodologica per descrivere e analizzare la dinamica delle epidemie.

Attraverso questi approcci, il Centro FBK-HE contribuisce a stimare con rigore scientifico i principali parametri epidemiologici, fondamentali

per comprendere e monitorare l'andamento delle infezioni. Tra questi rivestono particolare importanza:

- il periodo di incubazione, ossia l'intervallo temporale che intercorre tra l'esposizione al patogeno e la comparsa dei primi sintomi;
- il tempo di generazione, che misura il tempo medio tra l'infezione in un individuo e l'infezione dei suoi contatti ed è strettamente collegato alla velocità di propagazione del contagio all'interno di una popolazione;
- l'intervallo seriale, che misura il tempo medio tra l'insorgenza dei sintomi in un individuo e quella nei suoi contatti;
- gli indicatori di trasmissibilità, come il numero di riproduzione di base (R_0) e il numero di riproduzione netto (R_t), che permettono di valutare la capacità del patogeno di trasmettersi in diverse fasi dell'epidemia;
- l'individuazione dei fattori di rischio che influenzano la probabilità di infezione e di progressione clinica;
- lo studio delle evoluzioni cliniche della malattia, includendo la probabilità di sviluppare sintomi, la necessità di ricovero ospedaliero o il rischio di esiti gravi e fatali.

Un approfondimento dettagliato di ciascuno di questi aspetti, attorno ai quali ruota questo libro, è fornito nell'Appendice.

I modelli matematici e computazionali sono impiegati per valutare l'efficacia degli interventi di sanità pubblica. L'attività di ricerca permette di valutare sia strategie farmacologiche (come vaccini, farmaci antivirali e antibiotici) che misure non farmacologiche (distanziamento fisico, quarantene mirate, chiusura delle scuole, restrizioni alla mobilità, lockdown).

Questi interventi, combinati tra loro, rappresentano infatti il fulcro della risposta a un'epidemia. Le attività del Centro FBK-HE mirano a quantificarne l'impatto, supportando la preparazione e la risposta alle emergenze epidemiche.

Anche questi aspetti sono approfonditi nell'Appendice.

Nel corso del tempo, tali competenze sono state applicate a un'ampia gamma di malattie infettive, caratterizzate da agenti eziologici, modalità di trasmissione e impatti sulla salute pubblica molto diversi tra loro.

Le principali aree di applicazione sono elencate di seguito, insieme a una selezione di riferimenti bibliografici degli ultimi dieci anni – indicati in nota alla fine del capitolo – che consentono di approfondire l'approccio

metodologico del Centro FBK-HE allo studio dell'epidemiologia delle malattie infettive:

- l'influenza stagionale¹ e le forme pandemiche,² che hanno rappresentato uno dei primi ambiti di studio sistematico del gruppo;
- le malattie esantematiche dell'infanzia (morbillo,³ varicella,⁴ virus respiratorio sinciziale⁵), ancora oggi di grande rilevanza per la gestione dei programmi vaccinali;
- le infezioni batteriche resistenti agli antibiotici⁶ (ad esempio MRSA⁷ e CRKP), una minaccia crescente che combina problematiche di epidemiologia ospedaliera e comunitaria;
- le infezioni da meningococco,⁸ spesso associate a focolai improvvisi ad alta severità;
- le malattie sessualmente trasmissibili, come il papilloma virus (HPV),⁹ l'HIV¹⁰ o l'Mpox,¹¹ per le quali la comprensione delle reti di trasmissione riveste un ruolo determinante;
- i filovirus (Ebola Zaire,¹² Sudan,¹³ Marburg¹⁴), patogeni caratterizzati da elevata letalità e complessità gestionale, che richiedono modelli dedicati per l'analisi del rischio di focolai;
- le malattie trasmesse da alimenti (norovirus¹⁵);
- le malattie trasmesse da zecche (encefalite da zecche, malattia di Lyme), che stanno conoscendo una diffusione crescente nelle aree temperate;
- la tubercolosi, che continua a rappresentare una delle principali cause di mortalità infettiva a livello globale;
- le arbovirosi¹⁶ (chikungunya,¹⁷ dengue,¹⁸ Zika,¹⁹ West Nile,²⁰ febbre gialla²¹), la cui diffusione in Europa è favorita dal cambiamento climatico e dalla presenza crescente di vettori come *Aedes albopictus* (comunemente detta zanzara tigre);
- e, infine, a partire dal 2020, la pandemia da COVID-19, che ha rappresentato una sfida senza precedenti per la comunità scientifica e ha messo alla prova, su scala globale, la capacità dei modelli epidemiologici di supportare la risposta alle emergenze sanitarie.

Lo studio dell'epidemiologia delle malattie infettive deve basarsi su un approccio multidisciplinare. È infatti fondamentale integrare competenze di epidemiologia tradizionale, matematica, statistica e informatica.

Per questo motivo nel Centro FBK-HE operano da sempre ricercatrici e ricercatori con formazioni scientifiche molto diverse tra loro – matema-

tica, statistica, fisica, ingegneria, informatica, biologia, medicina – ma accomunati da ottima conoscenza dell'epidemiologia delle malattie infettive.

Grazie a questa esperienza, il Centro FBK-HE si colloca oggi all'intersezione tra ricerca di frontiera e supporto alle politiche sanitarie, contribuendo ad accrescere la conoscenza scientifica e supportando lo sviluppo di strumenti operativi.

Il Centro FBK-HE ha maturato, ben prima della pandemia da COVID-19, una solida esperienza nella gestione delle emergenze sanitarie. Già nel 2009 furono condotte analisi di scenario per stimare l'impatto della pandemia influenzale da virus H1N1 e valutare le possibili strategie vaccinali. Tale lavoro fu svolto per il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS, a supporto delle attività dell'Unità di Crisi del Ministero della Salute.²²

Nel 2014-2015 il Centro FBK-HE fornì supporto scientifico a Medici con l'Africa CUAMM durante l'epidemia di Ebola in Sierra Leone.²³ Il Centro FBK-HE è membro del Mathematical Modelling Working Group all'interno del programma R&D Blueprint del Department of Epidemic and Pandemic Preparedness and Prevention (EPP) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

1.2. *Prime stime epidemiologiche in Cina*

Il 31 dicembre 2019, l'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata informata dalle autorità cinesi della comparsa di un nuovo coronavirus nella città di Wuhan (Cina). A partire dai primi giorni di gennaio 2020, il Centro FBK-HE ha avviato attività di ricerca, attivato collaborazioni scientifiche internazionali, raccolto dati e sviluppato modelli per analizzare una situazione in rapida evoluzione.

In linea con quanto fatto da altri gruppi di ricerca a livello internazionale, le attività sono state intraprese nell'ottica di contribuire con tempestività alla comprensione scientifica e al supporto della sanità pubblica. In particolare, sono stati prodotti rapidamente due studi scientifici di rilievo internazionale, in collaborazione con la Northeastern University di Boston e la Fudan University di Shanghai.

Studio pubblicato su «Sciences».²⁴ Il primo studio, inviato alla rivista Science il 20 gennaio 2020 e pubblicato online l'11 febbraio 2020, esamina

l'impatto delle restrizioni di viaggio sulla diffusione di SARS-CoV-2 utilizzando un modello di trasmissione della malattia a livello globale chiamato GLEAM.²⁵

Questo modello stocastico con componente spaziale esplicita si basa su una rete di popolazioni e integra dati reali di mobilità. L'analisi si concentra sull'effetto del divieto di viaggio da Wuhan, implementato il 23 gennaio 2020, e sulle restrizioni internazionali adottate da diversi paesi all'inizio di febbraio 2020.

Il modello stima che il numero di riproduzione di base, R_0 , fosse in media 2,57, con un intervallo di confidenza del 90% compreso tra 2,37 e 2,78. Questo valore rappresenta il numero medio di persone che un individuo infetto può contagiare in una popolazione completamente suscettibile. I risultati indicano che, al momento dell'implementazione delle restrizioni al traffico aereo da Wuhan, l'epidemia probabilmente si era già diffusa in diverse città della Cina continentale.

Le restrizioni potrebbero aver ritardato la progressione dell'epidemia in Cina di soli 3-5 giorni, ma potrebbero aver avuto un effetto più significativo a livello internazionale, riducendo le importazioni di casi di circa l'80% fino a metà febbraio. Tuttavia, il modello suggerisce che le restrizioni di viaggio da sole potrebbero non essere sufficienti a contenere l'epidemia senza una significativa riduzione della trasmissibilità nella comunità, ottenibile attraverso interventi di salute pubblica e cambiamenti comportamentali.

In sintesi, mentre le restrizioni di viaggio potrebbero aver avuto inizialmente un impatto sulla diffusione internazionale del virus, la riduzione della trasmissibilità sarebbe stata probabilmente il fattore principale per un controllo efficace dell'epidemia.

Prima di sintetizzare i risultati del secondo studio, vengono descritti brevemente i dati utilizzati per analizzare l'epidemia in Cina, la loro origine e le modalità con cui sono stati raccolti e organizzati.

I dati aggregati giornalieri sul numero cumulativo di casi nella Cina continentale sono stati estratti dai siti web ufficiali delle commissioni sanitarie nazionali, provinciali e municipali. I dati individuali relativi ai casi confermati in laboratorio di COVID-19 sono stati raccolti da due fonti ufficiali pubblicamente disponibili: i siti web delle commissioni sanitarie nazionali, provinciali e municipali e i siti web dei media governativi nazionali e locali.

Una squadra di raccolta dati ben formata, composta da circa 40 membri della Fudan University di Shanghai, ha raccolto le informazioni individuali. Queste sono state poi inserite in un database strutturato composto

da tre sezioni: i) caratteristiche demografiche; ii) storia di esposizione e di viaggio; iii) tempi chiave dell'epidemia, comprendenti periodo di esposizione, data di insorgenza dei sintomi, data di ricovero in ospedale e data di notifica ufficiale.

Ogni record individuale è stato sottoposto a verifica incrociata da tre co-autori, e un consenso è stato raggiunto prima di finalizzare l'inserimento nel database. Le informazioni contrastanti sono state risolte basandosi sulla fonte originale. Ad esempio, se i dati riportati sui siti web del governo locale e sui media governativi non avessero coinciso, sarebbero stati estratti dal sito governativo.

Sono state utilizzate informazioni su età, sesso, luogo di identificazione, storia di esposizione, date di insorgenza dei sintomi, ricovero ospedaliero e notifica ufficiale. Questo ha permesso di descrivere le caratteristiche demografiche dei casi e stimare gli intervalli chiave tra eventi, il periodo di incubazione, l'intervallo seriale e il numero di riproduzione netto. I dettagli sulla raccolta dei dati individuali, le definizioni delle principali variabili e la valutazione della completezza delle variabili sono forniti nell'appendice dello studio.

I record individuali sono stati validati confrontandoli con gli elenchi ufficiali ottenuti dai siti web della Commissione Sanitaria Provinciale di Shandong, della Commissione Sanitaria Municipale di Shenzhen e della Commissione Sanitaria Provinciale di Hunan.

I risultati dello studio sono riportati nel seguito.

Studio pubblicato su «The Lancet Infectious Diseases».²⁶ Questo secondo studio, inviato alla rivista il 4 febbraio 2020 e pubblicato online il 23 febbraio 2020, analizza l'epidemiologia e le dinamiche di trasmissione di SARS-CoV-2 al di fuori della provincia di Hubei, in Cina. L'epidemia da COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, ha avuto origine a Wuhan, nella provincia di Hubei, nel dicembre 2019, e si è rapidamente diffusa in tutta la Cina.

Comprendere l'evoluzione dell'epidemiologia e delle dinamiche di trasmissione dell'epidemia al di fuori di Hubei era essenziale per guidare le politiche di intervento e contenimento, anche fuori dalla Cina. Sono stati raccolti dati individuali da fonti pubbliche ufficiali su casi confermati in laboratorio segnalati al di fuori di Hubei in Cina continentale nel periodo dal 19 gennaio al 17 febbraio 2020.²⁷

È stata utilizzata la data della quarta revisione della definizione di caso (27 gennaio) per dividere l'epidemia in due periodi di tempo: dal 24 dicembre

2019 al 27 gennaio 2020 e dal 28 gennaio al 17 febbraio. Sono state stimate le tendenze nelle caratteristiche demografiche dei casi e nei principali intervalli di tempo legati agli eventi. Un approccio bayesiano²⁸ è stato utilizzato per stimare la dinamica del numero di riproduzione netto (R_t) a livello provinciale.

I risultati mostrano che l'età mediana dei casi era di 44 anni, con un aumento della proporzione di casi tra i giovani e gli anziani man mano che l'epidemia progrediva. In particolare, la proporzione di casi tra le persone di età inferiore ai 18 anni e quelle di età superiore ai 64 anni è aumentata nel tempo. Il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi al ricovero ospedaliero è diminuito da 4,4 giorni nel primo periodo a 2,6 giorni nel secondo periodo, indicando un possibile miglioramento nella rapidità di isolamento dei casi infetti.

Un aspetto importante dello studio riguarda la stima dell'incubazione e dell'intervallo seriale. L'incubazione media è stata stimata in 5,2 giorni, con un intervallo di confidenza del 95% tra 1,8 e 12,4 giorni. Questo suggerisce che la maggior parte delle persone sviluppa sintomi entro circa cinque giorni dall'esposizione al virus, ma ci sono casi in cui l'incubazione può essere più lunga.

L'intervallo seriale medio, che rappresenta il tempo tra l'insorgenza dei sintomi in un caso primario e in un caso secondario, è stato stimato in 5,1 giorni, con un intervallo di confidenza del 95% tra 1,3 e 11,6 giorni.

La similarità tra l'incubazione e l'intervallo seriale suggerisce la possibilità di trasmissione del virus prima dell'insorgenza dei sintomi, un fattore che avrebbe potuto complicare anche in modo rilevante le strategie di contenimento basate sul tracciamento dei contatti e sull'isolamento dei casi sintomatici.

Le dinamiche epidemiche nelle province al di fuori di Hubei erano variabili. Le stime di R_t indicano che l'epidemia è stata probabilmente autosostenuta per meno di 3 settimane, con R_t che ha raggiunto picchi tra 1,08 a Shenzhen e 1,71 nella provincia di Shandong. In tutte le località con dati sufficienti, R_t è stato stimato essere al di sotto della soglia epidemica (cioè <1) dopo il 30 gennaio.

Questo suggerisce che le misure di contenimento rigorose, le restrizioni sui movimenti e una maggiore consapevolezza della popolazione potrebbero aver contribuito a interrompere la trasmissione locale di SARS-CoV-2 al di fuori della provincia di Hubei.

In conclusione, lo studio ha fornito una panoramica dettagliata dell'evoluzione dell'epidemia da COVID-19 in Cina al di fuori di Hubei, evidenziando l'importanza di misure di contenimento rigorose e tempestive. Tuttavia, lo studio ha evidenziato che l'epidemia non era ancora sotto

controllo completo, e una grande proporzione della popolazione rimaneva suscettibile. Il futuro dell'epidemia in Cina sarebbe dipeso dall'efficacia delle politiche di controllo e dal comportamento umano nei mesi a venire.

In conclusione, molte delle stime prodotte erano in linea con quelle ottenute da altri centri di ricerca internazionali.²⁹

È stato anche mostrato che la sola riduzione dei viaggi da/per la Cina non sarebbe probabilmente bastata a fermare la diffusione globale, potendo al massimo ritardare l'inizio della pandemia di alcuni giorni.

Inoltre, la similitudine delle stime del periodo di incubazione e dell'intervallo seriale suggeriva un picco precoce di infettività, con possibilità di trasmissione prima della comparsa dei sintomi (si veda Figura 1). I risultati indicavano anche che, con il progredire dell'epidemia, gli individui infetti venivano isolati più rapidamente, riducendo così la finestra di trasmissione comunitaria.

Complessivamente, le evidenze suggeriscono che misure rigorose di distanziamento sociale, restrizioni ai movimenti e una maggiore consapevolezza della popolazione hanno contribuito a interrompere la trasmissione locale di SARS-CoV-2 al di fuori della provincia di Hubei.

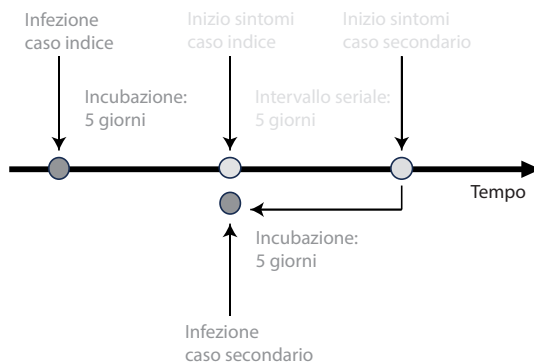


Figura 1. Il caso indice sviluppa sintomi clinici in media 5 giorni dopo l'infezione (periodo di incubazione). Le persone da lui infettate manifestano sintomi, in media, ulteriori 5 giorni dopo (intervallo seriale). Il fatto che i due periodi coincidono implica che l'infezione dei casi secondari avviene mediamente lo stesso giorno in cui il caso indice sviluppa i sintomi. Questo significa che una parte delle infezioni generate dal caso indice avviene dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre un'altra parte avviene prima. Tale evidenza supporta l'esistenza della trasmissione pre-sintomatica. Un'altra questione – risolta solo successivamente – è stata quella di quantificare quanto la trasmissione pre-sintomatica (e asintomatica) contribuisca al totale della trasmissione del virus.

1.3. *Lezioni apprese*

L'interpretazione di questi studi sull'andamento dell'epidemia in Cina ha permesso di trarre due importanti insegnamenti:

1. *La possibile difficoltà di contenere il virus con i soli strumenti di sanità pubblica*

L'efficacia di misure tradizionali di sanità pubblica, come l'isolamento dei casi o la quarantena dei contatti, è condizionata in modo sostanziale da almeno due fattori:

- la trasmissibilità intrinseca del virus;
- la quota di trasmissioni “invisibili”, ovvero da soggetti asintomatici o pre-sintomatici.

Se anche solo uno di questi due fattori è elevato, il contenimento risulta estremamente difficile. La trasmissibilità stimata era alta, ma ciò che destava maggiore preoccupazione era la possibilità che una quota significativa della trasmissione avvenisse in fase pre-sintomatica o asintomatica.

L'esistenza di questa modalità di trasmissione era considerata plausibile – alla luce dei risultati pubblicati su «The Lancet Infectious Diseases» – ma non vi erano indicazioni sulla misura in cui avrebbe potuto contribuire complessivamente alla diffusione del virus.

A posteriori, è possibile ascrivere, almeno in parte, la rapida diffusione della pandemia del 2020 alla elevata quota di trasmissione pre-sintomatica e asintomatica. La trasmissione pre-sintomatica e asintomatica spiegano inoltre la differenza rispetto a SARS-CoV-1 nel 2003 che, pur con un R_0 vicino a 3 (come SARS-CoV-2), fu contenuta efficacemente grazie all'assenza di trasmissione “invisibile” (si veda l'Appendice per i dettagli).

2. *L'efficacia delle politiche di distanziamento sociale*

L'esperienza cinese suggerisce che interventi restrittivi rigorosi e attuati tempestivamente, insieme a strategie di isolamento dei casi, tracciamento e quarantena dei contatti, possono contribuire a ridurre la trasmissibilità del virus anche in contesti ad alta incidenza. Questi interventi possono quindi favorire il contenimento dei focolai iniziali e il rallentamento della progressione epidemica.

Tuttavia, l'efficacia di tali misure è influenzata da numerosi fattori specifici – inclusi quadri normativi, livelli di aderenza sociale e capacità di sorveglianza e intervento – per cui la loro trasferibilità ad altri contesti non era scontata e richiedeva attenta valutazione.

1.4. *La presentazione all'Istituto Superiore di Sanità*

Nel periodo compreso tra marzo 2019 e gennaio 2020 era attiva una collaborazione con l'ISS finalizzata allo studio di focolai di meningite in Toscana. In tale contesto, l'ISS fu informato in via informale dei primi risultati delle analisi relative a SARS-CoV-2 in Cina condotte a gennaio 2020 dal Centro FBK-HE.

L'ISS ritenne di presentare formalmente questi risultati nel contesto degli incontri specifici per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2 che si tenevano presso l'ISS ogni mercoledì ("Meeting scientifici del mercoledì").

Il 5 febbraio 2020, i principali risultati delle indagini condotte sull'epidemia in Cina furono presentati nel corso di una relazione pubblica presso l'ISS.³⁰ Di seguito è riportata la slide conclusiva della presentazione, dove è migliorata la forma mantenendo inalterato il contenuto.

Principali evidenze presentate – ISS, 5 febbraio 2020

- Le caratteristiche demografiche dei casi suggeriscono una trasmissione tipica delle infezioni respiratorie aeree.
- I bambini risultano meno suscettibili o sviluppano sintomi lievi, sollevando interrogativi sul ruolo della trasmissione scolastica.
- Si osserva una progressiva riduzione del tempo tra comparsa dei sintomi e ricovero, probabilmente conseguente a una maggiore consapevolezza nella popolazione.
- Il periodo di incubazione risulta compatibile con una quarantena di 14 giorni.
- L'intervallo seriale, molto breve, indica la necessità di approfondire gli studi sul viral shedding. Se confermato, implica un impatto negativo sull'efficacia degli interventi basati sull'isolamento dei casi e sul tracciamento dei contatti.
- La stima di R_0 (tra 2 e 3,5) implica la necessità di una riduzione del 50–70% della trasmissibilità per contenere l'epidemia.
- La chiusura di Wuhan (23 gennaio 2020) probabilmente è intervenuta in una fase in cui la diffusione del virus al di fuori della città era già in atto.

All'interno di questo contesto scientifico e operativo, l'ISS, il Ministero della Salute e il CTS hanno ritenuto di avvalersi della collaborazione con il Centro FBK-HE per supportare la gestione dell'emergenza da COVID-19 in Italia.

Note

1 Filippo Trentini *et al.*, *Characterizing the transmission patterns of seasonal influenza in Italy: lessons from the last decade*, in «BMC Public Health», 22, 2022, article number (=an) 19; Irene Bianconi *et al.*, *Tracking Seasonal Influenza Trends in South Tyrol During 2022/2023 Using Genomic Surveillance Data*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 19, 2025, an e70083.

2 Laura Fumanelli *et al.*, *Model-Based Comprehensive Analysis of School Closure Policies for Mitigating Influenza Epidemics and Pandemics*, in «PLoS Computational Biology», 12, 2016, an e1004681; Quan-Hui Liu *et al.*, *Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 115/50, 2018, pp. 12680-12685.

3 Filippo Trentini *et al.*, *Measles immunity gaps and the progress towards elimination: a multi-country modelling analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 17/10, 2017, pp. 1089-1097; Piero Poletti *et al.*, *The hidden burden of measles in Ethiopia: how distance to hospital shapes the disease mortality rate*, in «BMC Medicine», 16, 2017, an 177; Filippo Trentini *et al.*, *The introduction of 'No jab, No school' policy and the refinement of measles immunisation strategies in high-income countries*, in «BMC Medicine», 17, 2019, an 86; Valentina Marziano *et al.*, *Parental vaccination to reduce measles immunity gaps in Italy*, in «eLife», 8, 2019, an e44942, 2019; Paolo Bosetti *et al.*, *Heterogeneity in social and epidemiological factors determines the risk of measles outbreaks*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 117/48, 2020, pp. 30118-30125; Valentina Marziano *et al.*, *Estimating measles susceptibility and transmission patterns in Italy: an epidemiological assessment*, in «The Lancet Infectious Diseases», 25/12, 2025, pp. 1303-1313.

4 Valentina Marziano *et al.*, *The impact of demographic changes on the epidemiology of herpes zoster: Spain as a case study*, in «Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences», 282, 2015, an 20142509; Monica Betta *et al.*, *Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination*, in «Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences», 283, 2016, an 20160054; Giorgio Guzzetta *et al.*, *The Epidemiology of Herpes Zoster After Varicella Immunization Under Different Biological Hypotheses: Perspectives From Mathematical Modeling*, in «American Journal of Epidemiology», 183/8, 2016, pp. 765-773; Alessia Melegaro *et al.*, *The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: a modelling and cost-effectiveness study*, in «BMC

Medicine», 16, 2018, an 117; Valentina Marziano *et al.*, *Modeling the impact of changes in day-care contact patterns on the dynamics of varicella transmission in France between 1991 and 2015*, in «PLOS Computational Biology», 14, 2018, an e1006334.

5 Piero Poletti *et al.*, *Evaluating vaccination strategies for reducing infant respiratory syncytial virus infection in low-income settings*, in «BMC Medicine», 13, 2015, an 49; Hadrian Jules Ang *et al.*, *Reconstructing the impact of COVID-19 on the immunity gap and transmission of respiratory syncytial virus in Lombardy, Italy*, in «eBioMedicine», 95, 2023, an 104745; Francesco Menegale *et al.*, *Impact of routine prophylaxis with monoclonal antibodies and maternal immunisation to prevent respiratory syncytial virus hospitalisations, Lombardy region, Italy, 2024/25 season*, in «Eurosurveillance», 30/14, 2025, an 2400637.

6 Simone Lanini *et al.*, *Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials*, in «The Lancet Infectious Diseases», 19/12, 2019, an e444-e451.

7 Francesco Di Ruscio *et al.*, *Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 116/19, 2019, pp. 14599-14605.

8 Giorgio Guzzetta *et al.*, *Evaluating the effect of targeted strategies as control tools for hypervirulent meningococcal C outbreaks: a case study from Tuscany, Italy, 2015 to 2016*, in «Eurosurveillance», 28/19, 2023, an 2200650.

9 Marc Brisson *et al.*, *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models*, in «The Lancet Public Health», 1/1, 2016, an e8-e17.

10 Alfredo De Bellis *et al.*, *Model-based evaluation of the impact of a potential HIV cure on HIV transmission dynamics*, in «Nature Communications», 16, 2025, an 3527.

11 Giorgio Guzzetta *et al.*, *Early Estimates of Monkeypox Incubation Period, Generation Time, and Reproduction Number, Italy, May-June 2022*, in «Emerging Infectious Diseases», 28/10, 2022, pp. 2078-2081; Valentina Marziano *et al.*, *Epidemiologic Quantities for Monkeypox Virus Clade I from Historical Data with Implications for Current Outbreaks, Democratic Republic of the Congo*, in «Emerging Infectious Diseases», 30/10, 2024, pp. 2042-2046; Giorgio Guzzetta *et al.*, *The decline of the 2022 Italian mpox epidemic: Role of behavior changes and control strategies*, in «Nature Communications», 15, 2024, an 2283.

12 Stefano Merler *et al.*, *Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 15/2, 2015, pp. 204-211; Marco Ajelli *et al.*, *The 2014 Ebola virus disease outbreak in Pujehun, Sierra Leone: epidemiology and impact of interventions*, in «BMC Medicine», 13, 2015, an 281; Stefano Merler *et al.*, *Containing Ebola at the Source with Ring Vaccination*, in «PLOS Neglected Tropical Diseases», 10/11, 2016, an e0005093; Marco Ajelli *et al.*, *Spatiotemporal dynamics of the Ebola epidemic in Guinea and implications for vaccination and disease*

elimination: a computational modeling analysis, in «BMC Medicine», 14, 2016, an 130; Gerardo Chowell *et al.*, *Perspectives on model forecasts of the 2014-2015 Ebola epidemic in West Africa: lessons and the way forward*, in «BMC Medicine», 15, 2017, an 42; Marco Ajelli *et al.*, *Vaccination Strategies for Ebola in the Democratic Republic of Congo: The WHO-Ebola Modeling Collaboration*, in «International Journal of Infectious Diseases», 153, 2025, an 107779.

13 Valentina Marziano *et al.*, *Estimates of Serial Interval and Reproduction Number of Sudan Virus, Uganda, August-November 2022*, in «Emerging Infectious Diseases», 29/7, 2023, pp. 1429-1432.

14 Marco Ajelli e Stefano Merler, *Transmission potential and design of adequate control measures for Marburg hemorrhagic fever*, in «PLoS One», 7/12, 2012, an e50948.

15 Alfredo De Bellis *et al.*, *Mitigating norovirus spread on cruise ships: A model-based assessment of diagnostic timing and isolation*, in «Journal of Travel Medicine», 32/7, 2025, an taaf059; Andrea Bizzotto *et al.*, *Forecasting norovirus cases on cruise ships to support outbreak management on board*, in «Travel Medicine and Infectious Disease», 65, 2025, an 102850.

16 Agnese Zardini *et al.*, *Estimating the potential risk of transmission of arboviruses in the Americas and Europe: a modelling study*, in «The Lancet Planetary Health», 8, 2024, an e30-e40; Francesco Menegale *et al.*, *Risk assessment and perspectives of local transmission of chikungunya and dengue in Italy, a European forerunner*, in «Nature Communications», 16, 2025, an 6237; Paolo Cattaneo *et al.*, *Transmission of autochthonous Aedes-borne arboviruses and related public health challenges in Europe 2007-2023: a systematic review and secondary analysis*, in «The Lancet Regional Health – Europe», 51, 2025, an 101231; Chiara Virgillito *et al.*, *Cross-sectional entomological data reveals an increased risk of arboviral transmission in a year of record-breaking heat in Southern Europe*, in «Communications Medicine», 5, 2025, an 307.

17 Mattia Manica *et al.*, *Transmission dynamics of the ongoing chikungunya outbreak in Central Italy: from coastal areas to the metropolitan city of Rome, summer 2017*, in «Eurosurveillance», 22/44, 2017, an 172-00685; Giorgio Guzzetta *et al.*, *Spatial modes for transmission of chikungunya virus during a large chikungunya outbreak in Italy: a modeling analysis*, in «BMC Medicine», 18/1, 2020, an 226.

18 Giorgio Guzzetta *et al.*, *Quantifying the spatial spread of dengue in a non-endemic Brazilian metropolis via transmission chain reconstruction*, in «Nature Communications», 9, 2018, an 2837; Giovanni Marini *et al.*, *Effectiveness of Ultra-Low Volume insecticide spraying to prevent dengue in a non-endemic metropolitan area of Brazil*, in «PLoS Computational Biology», 15/3, 2019, an e1006831; Chiara Sacco *et al.*, *Autochthonous dengue outbreak in Marche Region, Central Italy, August to October 2024*, in «Eurosurveillance», 29/47, 2024, an 2400713; Francesca Rovida *et al.*, *The 2023 Dengue Outbreak in Lombardy, Italy: A One-Health Perspective*, in «Travel Medicine and Infectious Disease», 64, 2025, an 102795; Giulia Matusali *et al.*, *Dengue Virus Dynamic and Persistence in Body Fluids of Infected Patients in Italy, 2018-2023*, in «Journal of Medical Virology», 97/4, 2025, an e70322.

19 Giorgio Guzzetta *et al.*, *Assessing the potential risk of Zika virus epidemics in temperate areas with established Aedes albopictus populations*, in «Eurosurveillance», 21/15, 2016, an 30199; Giovanni Marini *et al.*, *First outbreak of Zika virus in the conti-*

mental United States: a modelling analysis, in «Eurosurveillance», 22/37, 2017, an 30612; Qian Zhang *et al.*, *Spread of Zika virus in the Americas*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 114/22, 2017, an E4334-E4343; Kaiyuan Sun *et al.*, *Quantifying the risk of local Zika virus transmission in the contiguous US during the 2015-2016 ZIKV epidemic*, in «BMC Medicine», 16, 2018, an 195.

20 Rayan D. Harp *et al.*, *Evaluation of the 2022 West Nile virus forecasting challenge, USA*, in «Parasites & Vectors», 18, 2025, an 152.

21 Mattia Manica *et al.*, *Assessing the risk of autochthonous yellow fever transmission in Lazio, central Italy*, in «PLoS Neglected Tropical Diseases», 13, 2019, an e0006970, 2019.

22 Marco Ajelli *et al.*, *Model predictions and evaluation of possible control strategies for the 2009 A/H1N1v influenza pandemic in Italy*, in «Epidemiology and Infection», 139, 2011, pp. 68-79; Marco Ajelli *et al.*, *Evaluation of model prediction during the early phase of the 2009 influenza pandemic in Italy*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 5 (suppl. 1), 2011, pp. 222-226.

23 M. Ajelli *et al.*, *The 2014 Ebola virus disease outbreak in Pujehun, Sierra Leone*.

24 Matteo Chinazzi *et al.*, *The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak*, in «Science», 368/6489, 2020, pp. 395-400.

25 Dettagli disponibili online: <https://www.gleamviz.org>.

26 Juanjuan Zhang *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/7, 2020, pp. 793-802.

27 Il lavoro include dati aggiornati al 17 febbraio 2020, successivi alla sottomissione del manoscritto (4 febbraio 2020), in seguito alle richieste di integrazione formulate dai revisori e dall'editor nel corso del processo di peer review.

28 La statistica bayesiana è un approccio inferenziale che aggiorna le probabilità di un'ipotesi combinando conoscenze pregresse e dati osservati tramite il teorema di Bayes.

29 Kenji Mizumoto, Katsushi Kagaya, Gerardo Chowell, *Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City, China, January-February, 2020*, in «BMC Medicine», 18, 2020, an 217; Kathy Leung *et al.*, *First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment*, in «The Lancet», 395/10233, 2020, pp. 1382-1393; Qun Li *et al.*, *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*, in «New England Journal of Medicine», 382/13, 2020, pp. 1199-1207.

30 Stefano Merler, *Evolving epidemiological characteristics and transmission dynamics of human infections with 2019 novel coronavirus in China: a descriptive and modeling study*, Roma, Istituto Superiore di Sanità, 5 febbraio 2020.

2. Febbraio 2020: Il Piano di Contingenza COVID-19

L'11 febbraio 2020 l'ISS evidenziò l'interesse e l'urgenza di elaborare alcune analisi di scenario sul potenziale impatto di un'epidemia da COVID-19 in Italia.

In realtà, le simulazioni erano già disponibili: nell'ambito delle ricerche condotte sull'epidemia in Cina erano già stati sviluppati modelli epidemiologici adattabili al contesto italiano. I primi risultati preliminari sull'impatto atteso della pandemia in Italia, al variare dell'efficacia delle misure di intervento, erano perciò già disponibili.

Fu quindi concordato che il giorno successivo, il 12 febbraio 2020, i risultati di queste simulazioni modellistiche sarebbero stati presentati al CTS presso il Ministero della Salute.

Successivamente, tutte le attività svolte con l'ISS si sono sviluppate in stretta sinergia con il Dipartimento di Malattie Infettive; in particolare, con il reparto di Epidemiologia, Biostatistica e Modelli Matematici e con il reparto di Malattie prevenibili da vaccino – Laboratori di Riferimento.

2.1. *Scenari di impatto di SARS-CoV-2 in Italia*

Come previsto, gli scenari di impatto epidemiologico elaborati dal Centro FBK-HE¹ furono illustrati al CTS il 12 febbraio 2020.

Quella riunione segnò l'avvio della definizione del Piano Sanitario Nazionale di risposta all'emergenza da COVID-19. I principi e i parametri adottati allora guidarono la strategia di analisi successiva, affinandosi poi con l'evolversi della situazione e con l'aggiornamento dei dati.

Analisi di scenario, non previsioni

In quell'occasione non furono presentate previsioni, bensì analisi di scenario.

In letteratura non erano disponibili metodi e strumenti sufficientemente solidi per formulare in modo sistematico previsioni affidabili sull'andamento di una pandemia come quella causata da COVID-19.² Con il termine “previsioni” ci si riferisce qui a stime non affette da un'elevata incertezza e caratterizzate da un orizzonte temporale sufficientemente ampio da rendere l'informazione utile e discriminante ai fini del supporto alle decisioni. L'Appendice approfondisce i motivi scientifici che hanno portato il Centro FBK-HE a non produrre previsioni deterministiche.

Cosa si intende, invece, per “analisi di scenario”?

Le analisi di scenario presentate in questo volume sono valutazioni condizionate del rischio, finalizzate a descrivere l'andamento atteso dell'epidemia sotto ipotesi esplicite sulla trasmissibilità del virus e sull'adozione di specifiche misure di intervento. In questo senso, esse non rappresentano previsioni puntuali dell'evoluzione epidemica, ma strumenti utili a esplorare possibili traiettorie compatibili con le conoscenze disponibili in un dato momento.

Il valore informativo di uno scenario risiede nella possibilità di valutare ex ante le conseguenze plausibili di determinate scelte, o della loro assenza, piuttosto che nella capacità di “indovinare il futuro”. Qualora uno scenario non si realizzi, ciò non ne compromette necessariamente la correttezza scientifica, ma può riflettere l'adozione tempestiva di interventi che ne hanno modificato le condizioni di applicabilità.

In questo senso, le analisi di scenario costituiscono uno strumento per informare le decisioni in condizioni di incertezza, consentendo di fondare le scelte su un'analisi sistematica dei rischi.

In sintesi:

- le analisi di scenario non descrivono ciò che accadrà, ma ciò che *potrebbe* accadere in presenza (o assenza) di determinate condizioni;
- sono rappresentazioni condizionate: “*Se accade A, allora è probabile che accada B.*”

È opportuno sottolineare che la valutazione a posteriori delle analisi di scenario deve essere condotta tenendo conto delle ipotesi su cui esse si fondano. Se l'evento B si verifica dopo l'evento A, lo scenario può considerarsi coerente con le premesse formulate.

Tuttavia, se l'evento B non si verifica, lo scenario non è necessariamente errato, poiché può restare corretto rispetto alle condizioni ipotizzate. Solo nel caso in cui l'evento A si realizzi e l'evento B, che ne costituiva una conseguenza attesa, non si manifesti, si può ragionevolmente concludere che lo scenario fosse incorretto.

Il seguente esempio è puramente illustrativo e non è ispirato ad alcuna epidemia reale. Si consideri un nuovo patogeno e il seguente scenario: “Se $R_0 = 2$, allora ci si attende un numero molto elevato di decessi”.

Se, grazie a degli interventi, R_0 viene mantenuto vicino a 1 e i decessi risultano contenuti, lo scenario non è “sbagliato”. Resta anzi coerente con le ipotesi iniziali, poiché è cambiata la condizione di partenza.

Lo scenario sarebbe invece errato se, pur con R_0 vicino a 2, si osservassero pochi decessi. In quel caso, l'errore riguarderebbe la valutazione iniziale della severità del patogeno.

In Figura 2 è mostrata, attraverso dati simulati, la differenza tra previsioni e analisi di scenario e tra analisi ex ante (a supporto delle decisioni) ed ex post (valutazione retrospettiva a scopo scientifico). L'esempio illustra come le analisi di scenario, a differenza delle previsioni puntuali, siano progettate per informare le decisioni in presenza di elevata incertezza strutturale, fornendo valutazioni del rischio quando non è possibile formulare previsioni deterministiche.

In questo capitolo e anche nei successivi (es. capitolo 4 e 5), sono presenti numerosi confronti retrospettivi tra gli scenari elaborati durante l'emergenza e l'andamento reale dei fatti. Questi confronti non intendono rivendicare un valore predittivo degli scenari – funzione estranea alla modellistica epidemiologica – ma documentare la validità delle assunzioni di pianificazione e, più in generale, l'affidabilità delle basi scientifiche prodotte.

Per un approfondimento, si rimanda al documento pubblicato da FBK e ISS nel 2021,² e riportato quasi integralmente in Appendice. Nel testo vengono chiarite le differenze tra previsioni, scenari e proiezioni – termini che nel dibattito pubblico sono stati talvolta utilizzati in maniera non rigorosa rispetto al loro significato tecnico.

Gli scenari considerati

Per realizzare le analisi di scenario per l'Italia si è fatto riferimento principalmente alle stime riportate negli studi pubblicati su «Science» e

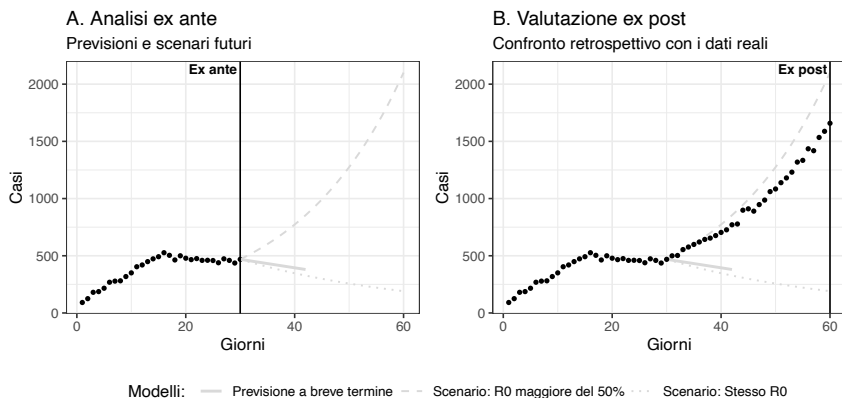


Figura 2. Differenza tra previsioni e analisi di scenario, e tra analisi ex ante (a supporto delle decisioni) ed ex post (valutazione retrospettiva). L'esempio è puramente illustrativo e non è ispirato ad alcuna epidemia. Pannello A: analisi ex ante condotte al giorno 30 dell'epidemia (giorno "Ex ante"), sulla base dell'andamento osservato fino a quel momento (punti neri), in una fase caratterizzata da incertezza sulla trasmissibilità di una nuova variante. La previsione a breve termine (linea continua grigia) è basata esclusivamente sull'analisi della dinamica osservata fino al giorno 30. Stime altamente incerte, ottenute in un diverso contesto geografico, suggeriscono un possibile aumento della trasmissibilità compreso tra 0 e 50%. Le analisi di scenario considerate esplorano due ipotesi: (1) la nuova variante presenta una maggiore trasmissibilità (+50%) (linea tratteggiata); (2) la nuova variante ha una trasmissibilità invariata rispetto alla precedente (linea punteggiata). Pannello B: analisi ex post condotta al giorno 60 dell'epidemia (giorno "Ex post"). In questo caso l'andamento dell'epidemia fino al giorno 60 è noto (punti neri). Dopo il giorno 30 è emersa la nuova variante, che si è rivelata effettivamente più trasmissibile, con un incremento stimato dai dati del 40%. Di conseguenza, la previsione a breve termine non si è dimostrata corretta, mentre lo scenario che ipotizzava l'emergere di una variante più trasmissibile del 50% si è dimostrato sufficientemente coerente. La qualità dello scenario basato su una trasmissibilità invariata non è invece verificabile, poiché la variante era in realtà più trasmissibile, sebbene ciò non fosse certo ex ante.

«The Lancet Infectious Diseases».³ Si è assunto ad esempio un R_0 "naturale" pari a 2,6, corrispondente alla stima centrale ottenuta per la Cina prima dell'introduzione delle misure di contenimento, e un tempo di generazione di 6 giorni.

Le indicazioni di severità clinica sono state derivate da studi condotti in Cina. In questi studi venivano riportate una probabilità di notifica – che dipende in particolare dalla probabilità di sviluppare sintomi clinici – pari

al 9,2%,⁴ una probabilità di sviluppare una forma severa della malattia pari al 13,8% e una forma critica pari al 4,7%.⁵

Furono considerati tre scenari, per valutare l'andamento dell'epidemia sotto le seguenti ipotesi:

- 1) *Scenario 1 – Contenimento locale efficace*: il virus viene contenuto in modo tempestivo, evitando una diffusione su larga scala.
- 2) *Scenario 2 – Riduzione del 50% della trasmissibilità*: le misure di intervento riescono a ridurre la trasmissibilità da 2,6 a 1,3.
- 3) *Scenario 3 – Riduzione parziale della trasmissibilità ($\approx 1/3$)*: la trasmissibilità scende a 1,7 grazie a interventi solo parzialmente efficaci.

Le simulazioni si concentrarono sugli scenari 2 e 3, i più rilevanti per stimare l'impatto sul sistema sanitario di una pandemia non efficacemente contenuta.

Risultati delle simulazioni

I risultati dell'analisi erano estremamente preoccupanti per la tenuta del Sistema Sanitario (Figura 3):

- *Scenario 2 ($R_0 = 1,3$)*: anche in questa ipotesi relativamente ottimistica, l'impatto sul sistema sanitario sarebbe stato severo, con un numero rilevante di casi gravi.
- *Scenario 3 ($R_0 = 1,7$)*: la diffusione sarebbe stata molto ampia, con centinaia di migliaia di casi gravi e decine di migliaia di pazienti bisognosi di cure intensive.

All'epoca, l'Italia disponeva di circa 5.000 posti letto in terapia intensiva, molti dei quali normalmente occupati da pazienti con altre patologie. Questi dati evidenziavano la fragilità strutturale del Sistema Sanitario Nazionale dinanzi a una rapida diffusione dei contagi e a un alto numero di casi critici – una vulnerabilità peraltro condivisa da molti altri Paesi.

Come interpretare questi risultati?

Se letti alla lettera, i risultati delle simulazioni suggerivano la necessità di una capacità di terapia intensiva del tutto irrealistica – circa 30.000 posti in media con $R_0 = 1,7$ – per fronteggiare la pandemia.

L'espansione della capacità di terapia intensiva a tali livelli sarebbe stata logisticamente complessa e avrebbe richiesto risorse economiche

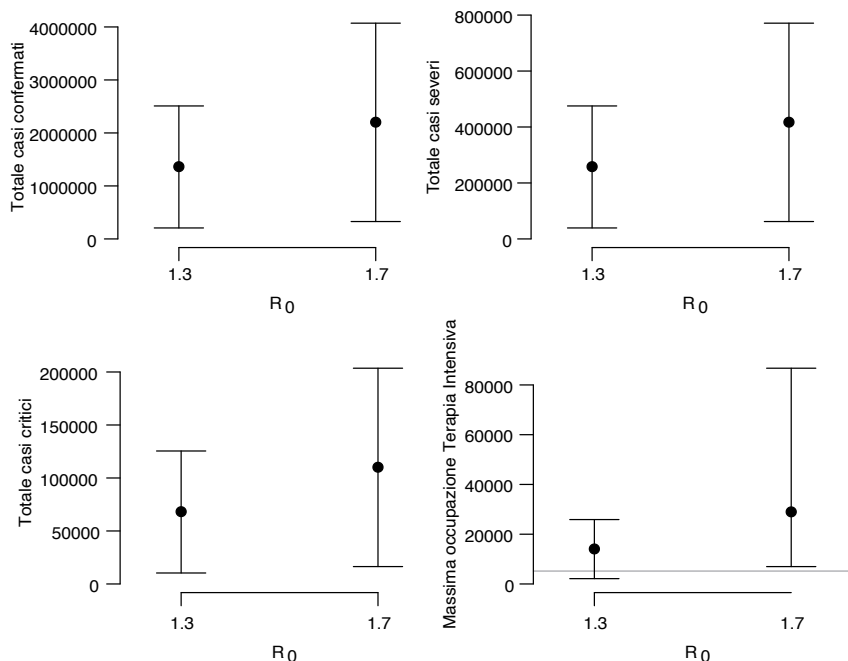


Figura 3. Numero atteso (media e intervallo di confidenza al 95%) di casi confermati, casi severi (pazienti con necessità di ricovero in area medica), casi critici (pazienti con necessità di cure intensive) e picco di occupazione delle terapie intensive, in due scenari con diverso livello di trasmissibilità: $R_0 = 1,3$ e $R_0 = 1,7$. La linea grigia rappresenta la capacità massima di posti letto in terapia intensiva disponibili in Italia all'epoca. Nota: con il termine "terapia intensiva" si fa riferimento ai pazienti che avrebbero bisogno di cure intensive per il COVID-19, indipendentemente dal fatto che ci siano le risorse per ricoverarli. Fonte: Adattato da documento su impatto atteso della pandemia (Stefano Merler, Scenari di diffusione di 2019-NCOV in Italia e impatto sul servizio sanitario, in caso il virus non possa essere contenuto localmente, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 12 febbraio 2020).

straordinarie, difficilmente reperibili nel breve periodo. Dal punto di vista della salute pubblica, occorre anche sottolineare che la mera disponibilità di posti in terapia intensiva non è sufficiente a garantire la sopravvivenza dei pazienti più gravi.

Più che un obiettivo infrastrutturale, tali valori costituivano un indicatore tecnico volto a illustrare scenari di rischio: le simulazioni evidenziavano come, in linea teorica, il contenimento della trasmissione di

SARS-CoV-2 entro valori di R_t prossimi all'unità fosse una condizione necessaria per mitigare l'impatto sulla stabilità del sistema sanitario. In questo senso, i modelli indicavano la potenziale vulnerabilità della capacità operativa ospedaliera nel breve-medio periodo qualora non si fosse riusciti a incidere significativamente sulla dinamica epidemica. Nell'intervento furono evidenziati tutti i limiti dell'analisi:

- incertezza sulla capacità di identificazione dei casi;
- potenziale differenza della trasmissibilità rispetto a quanto osservato in Cina;
- incertezza sui tassi di evoluzione verso forme gravi della malattia;
- incertezza sui tassi di evoluzione verso forme critiche della malattia;
- suscettibilità all'infezione dipendente dall'età e impatto sulla trasmissibilità;
- possibile variazione stagionale della trasmissibilità;
- incertezza sul numero di casi importati e impatto sulla velocità di diffusione dell'epidemia.

Nonostante queste incertezze, gli scenari presentarono un quadro plausibile del potenziale impatto di una pandemia incontrollata.

Le analisi di scenario come strumento operativo

L'utilità delle previsioni, qualora sia possibile formularle, è evidente: la capacità di prevedere consente di assumere decisioni su basi solide.

Come mostrato in precedenza, tuttavia, le analisi di scenario, pur non fornendo indicazioni certe sull'evoluzione futura dell'epidemia, permettono di effettuare valutazioni del rischio epidemiologico e sanitario.

Si sottolinea inoltre che tali analisi possono costituire uno strumento operativo nel corso dell'epidemia. In particolare, la disponibilità di scenari associati a diversi livelli di trasmissibilità, combinata con la possibilità di stimare la trasmissibilità in tempo reale, consente di disporre di un sistema di valutazione del rischio continuo.

2.2. Il Piano di Contingenza COVID-19

Il 12 febbraio fu costituito un gruppo di lavoro incaricato di elaborare un "Piano Nazionale Sanitario in risposta a un'eventuale emergenza pan-

demica da COVID-19”, al quale fu invitato a partecipare il Centro FBK-HE. Nel seguito, per brevità, tale documento verrà indicato come Piano di Contingenza COVID-19.

Il contributo a questa attività, in costante evoluzione, proseguì fino all’11 marzo 2020. Proprio l’11 marzo 2020 l’Organizzazione Mondiale della Sanità dichiarò ufficialmente lo stato di pandemia.

Il lavoro del Centro FBK-HE si concentrò su due obiettivi principali:

- 1) L’analisi dell’impatto potenziale dell’epidemia sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), utilizzando i metodi già descritti.
- 2) L’individuazione di strategie di intervento da attuare nel caso in cui il contenimento locale iniziale non fosse risultato sufficiente a interrompere la catena di trasmissione.

Le analisi realizzate e descritte nel seguito, incluse le analisi di scenario, rappresentavano uno strumento tecnico standard di supporto alla pianificazione, basato sulle informazioni allora disponibili a livello internazionale.

Interventi per il contenimento dei focolai locali

Livello di rischio 1: trasmissione locale sostenuta ma sporadica, con capacità del SSN di rispondere tramite interventi preventivi straordinari e preordinati.

Le misure suggerite nel Piano di Contingenza COVID-19 per contenere i focolai iniziali includevano:

- Quarantena con sorveglianza attiva (14 giorni) per individui con contatti stretti con casi confermati.
- Permanenza domiciliare fiduciaria con sorveglianza attiva per chi fosse rientrato da aree dichiarate dall’OMS “potenzialmente a rischio” nei 14 giorni precedenti.
- Isolamento per i casi accertati.

Per mantenere la trasmissibilità a livelli contenuti, si potevano adottare misure straordinarie, scalabili e reattive, quali:

- Restrizioni alla mobilità, ad esempio:
 - divieto di accesso o di uscita da specifici comuni o aree;
 - sospensione dei trasporti pubblici (locali, nazionali e internazionali).

- Misure di distanziamento sociale, tra cui:
 - sospensione di eventi pubblici e privati;
 - chiusura di scuole, università, cinema e teatri;
 - chiusura di attività commerciali non essenziali;
 - sospensione delle attività lavorative non essenziali, anche per zone geografiche.
- Quarantena di intere aree geografiche in caso di trasmissione fuori controllo.

L'esperienza cinese aveva mostrato come tali interventi potessero essere efficaci nel contenere i focolai locali associati all'importazione di casi dalla provincia di Wuhan (Hubei).

Dopo una fase iniziale caratterizzata da un'elevata trasmissione (con valori di R_0 compresi tra 1,5 e 3), l'adozione di misure rilevanti portò a una rapida riduzione della trasmissibilità, con R_t stabilmente inferiore a 1, consentendo un contenimento significativo dell'epidemia.

Questo modello operativo costituiva una possibile strategia per affrontare casi importati da aree con elevata trasmissione, come la Cina. Tuttavia, non vi era certezza della trasferibilità dei risultati, poiché il contesto italiano presentava differenze rilevanti sotto molteplici aspetti istituzionali, sociali e organizzativi.

In tale prospettiva, soltanto un'applicazione estremamente tempestiva e coerente avrebbe potuto, teoricamente, favorire un contenimento locale dell'epidemia nelle sue fasi iniziali.

Analisi di scenario qualora il contenimento locale non avesse funzionato

L'obiettivo era fornire indicazioni sull'andamento dell'epidemia qualora il contenimento locale non avesse funzionato, ipotizzando diversi livelli di trasmissibilità.

I modelli utilizzati si basavano su quelli già presentati al CTS il 12 febbraio 2020 e le interpretazioni complessive risultavano in linea con quelle del 12 febbraio.

Complessivamente, gli scenari suggerivano che la circolazione di un virus di questa gravità avrebbe potuto comportare rischi significativi, anche nel caso in cui la trasmissibilità R_t fosse stata solo leggermente superiore a 1,1.

Più in dettaglio:

Livello di rischio 2: trasmissione locale diffusa e sostenuta, con aumento della pressione sul SSN, che risponde attivando misure straordinarie preordinate.

- Il contenimento dei focolai non è completamente efficace;
- il numero di riproduzione R_t può essere mantenuto intorno a 1,15 grazie a misure di contenimento prolungate;
- nel Piano di Contingenza COVID-19 si suggerisce la continuità degli interventi previsti nel livello 1.

Livello di rischio 3: trasmissione locale ampia e incontrollata, con ulteriore sovraccarico sul SSN, che deve ricorrere anche a strutture ed enti non sanitari per il supporto.

- Il contenimento fallisce su larga scala;
- il numero di riproduzione R_t è compreso tra 1,25 e 2;
- per contenere il patogeno nel Piano di Contingenza COVID-19 si suggerisce di estendere e intensificare tutte le misure dei livelli precedenti.

Le stime per il livello di rischio 3 con una trasmissibilità $R_0 = 2$ sono riportate nella Tabella 1. Secondo le stime modellistiche, una riduzione parziale della trasmissione di SARS-CoV-2, senza riuscire ad abbassare la trasmissibilità R_0 al di sotto di 2, avrebbe comportato un rapido superamento della capacità di risposta del sistema sanitario.

Con $R_0 = 2$, dopo due mesi dal caso indice si sarebbe ampiamente superata la disponibilità di posti in terapia intensiva. Entro tre mesi dal caso indice si sarebbero potuti registrare oltre 100.000 pazienti in condizioni critiche, fino a raggiungere complessivamente quasi 600.000 casi gravi e circa tre milioni di casi confermati, ipotizzando un tasso di notifica del 9,2%.⁶

Tabella 1 (pagina a fianco). Numero atteso di casi confermati, casi critici, pazienti con necessità di ventilazione meccanica e tempistiche di diffusione dell'epidemia a partire dal primo caso, assumendo $R_0 = 2$. Si sottolinea che il primo caso accertato non coincide con quello notificato il 20 febbraio 2020: sono infatti documentati casi con insorgenza dei sintomi risalente a gennaio 2020. Nota: con il termine "terapia intensiva" si fa riferimento ai pazienti che avrebbero bisogno di cure intensive, indipendentemente dal fatto che ci siano le risorse per ricoverarli. Fonte: Piano Sanitario Nazionale di risposta a una potenziale emergenza pandemica da COVID-19.

Descrizione	Media	Note
Casi confermati (casi clinicamente sintomatici che hanno avuto contatti con il SSN)	2.973.651	Casi confermati nell'intero periodo di 12 mesi
Casi di T.I. <i>* per il calcolo del fabbisogno di P.L. in T.I. si considera solo 1/3 dei casi gravi sulla base del parere degli esperti, pari a: 195.630</i>	586.889*	Casi complessivi che manifestano condizioni cliniche gravi tali da richiedere supporto intensivo (Posti Letto in Terapia Intensiva)
Casi di ventilazione meccanica	148.683	Casi complessivi di paziente che nell'arco del biennio richiedono il supporto di ventilazione meccanica
Occupazione max T.I. <i>** per il calcolo del fabbisogno di P.L. in T.I. si considera solo 1/3 dei casi gravi sulla base del parere degli esperti, pari a: 41.884</i>	125.653**	Numero massimo di pazienti in condizioni critiche che al picco richiedono l'ospedalizzazione in strutture intensive, considerando una degenza media di 20 giorni
Numero max di pazienti in ventilazione meccanica	33.801	Numero massimo di pazienti in condizioni critiche che al picco richiedono la ventilazione meccanica, considerando una degenza media di 20 giorni
Tempo di picco (dal caso indice)	96	I giorni che intercorrono tra il primo caso accertato e il picco dell'epidemia
Tempo per 1.000 casi notificati (dal caso indice)	38	I giorni che intercorrono tra il primo caso notificato e i successivi mille
Tempo per occupazione del 75% dei posti in T.I. (dal caso indice)	64	I giorni, dal primo caso accertato, che decorrono per la saturazione del 75% dell'attuale dotazione di P.L. di Terapia Intensiva
Tempo per occupazione del 120% dei posti in T.I. (dal caso indice)	67	I giorni, dal primo caso accertato, che decorrono per la saturazione del 120% dell'attuale dotazione di P.L. di Terapia Intensiva
Tempo per la prima notifica (dal caso indice)	2	I giorni che decorrono dalla iniziale comparsa dell'infezione virale nella popolazione alla prima notifica

2.3. *Valutazione a posteriori del Piano di Contingenza COVID-19*

È possibile valutare, almeno parzialmente, la qualità degli scenari delineati nel Piano di Contingenza COVID-19 in termini di tempestività, accuratezza delle stime dell'impatto clinico e tempi di diffusione.

Sebbene il Piano fosse previsto come un documento dinamico, la sua elaborazione è stata tempestiva: una versione pressoché completa era già pronta il 20 febbraio.

Per quanto riguarda l'accuratezza, a febbraio 2020 era difficile prevedere un lockdown nazionale (come quello poi introdotto l'11 marzo), fatto che limita la verifica degli scenari sull'intero anno. Tuttavia, è possibile una valutazione puntuale per la fase iniziale, da gennaio a inizio aprile 2020.

Trattandosi di un'analisi di scenario, il confronto tra le stime del Piano e i valori osservati deve essere effettuato assumendo come riferimento lo scenario le cui ipotesi costitutive più si avvicinano alla realtà dei fatti: in questo caso, lo scenario ipotetico con $R_0 = 2$.

Confronto con i dati della sorveglianza integrata

Dai dati del Sistema della Sorveglianza Integrata COVID-19 dell'ISS del 31 dicembre 2021, disponibili come Open Data sul sito dell'ISS⁷ e che si possono considerare consolidati per l'anno 2020, si evince che:

- Il primo caso sintomatico e retrospettivamente notificato in Italia risale al 28 gennaio 2020.⁸
- In realtà, a quella data si stimavano già 12 casi con sintomi; è quindi presumibile che il primo caso importato (caso indice) sia verosimilmente di molto antecedente al 28 gennaio.
- 1.042 casi avevano sviluppato sintomi clinici dal 28 gennaio al 18 febbraio 2020.
- Quindi, la soglia di 1.000 casi notificati si è superata attorno al 18 febbraio, cioè almeno 21 giorni dopo il primo caso retrospettivamente notificato (28 gennaio 2020).

Nel Piano di Contingenza COVID-19, lo scenario ipotetico con $R_0 = 2$ indicava il superamento di 1.000 casi notificati 38 giorni dal caso indice.

Lo scenario peggiore con $R_0 = 2$ risulta quindi sufficientemente coerente con i dati reali.

Confronto con i dati dell'occupazione di terapia intensiva

- In Italia erano disponibili 5.395 posti letto di terapia intensiva (Fonte: Piano di Contingenza COVID-19; Fonte originale: Ministero della Salute – Modelli anagrafici HSP NSIS).
- Il 75% di occupazione corrisponde a 4.046 pazienti.
- Questa soglia fu superata il 3 aprile 2020, con 4.068 pazienti in terapia intensiva (Fonte: Protezione Civile).
- Tale data corrisponde a 66 giorni dopo il primo caso retrospettivamente notificato (28 gennaio 2020).

Lo scenario ipotetico con $R_0 = 2$ aveva previsto il raggiungimento di questa soglia in 64 giorni.

In questo caso, lo scenario ipotetico con $R_0 = 2$ si deve considerare molto accurato, con una discrepanza di soli due giorni rispetto all'andamento reale.

Validazione empirica: il caso della “zona rossa” di Codogno

La validazione più significativa può essere considerata il confronto tra l'andamento dell'epidemia nella “zona rossa” di Codogno e quello osservato nel distretto di Jiangxi, in Cina.⁹ Infatti, nella “zona rossa” furono applicate misure del tutto simili a quelle suggerite nel Piano di Contingenza COVID-19: ad esempio, isolamento tempestivo, tracciamento e quarantena dei contatti, restrizioni alla mobilità, distanziamento sociale e chiusura selettiva delle attività.

L'analisi dell'andamento dell'epidemia nel distretto di Jiangxi era stato scelto e inserito nel Piano di Contingenza COVID-19 per mostrare, con dati reali, l'efficacia attesa delle misure suggerite. Si sottolinea che i risultati per il distretto di Jiangxi erano presenti nel Piano di Contingenza a febbraio 2020; non sono stati quindi selezionati opportunisticamente per fare questo confronto.

Il confronto tra i due focolai epidemici evidenzia una forte coerenza (si veda Figura 4), sia nel numero complessivo di casi sia in alcune dinamiche temporali come:

- l'andamento temporale dei nuovi casi giornalieri;
- la dinamica della trasmissibilità nel tempo (R_t), con picchi di trasmissibilità compresi tra 2 e 3 in entrambi i focolai;
- la riduzione della trasmissibilità osservata dopo le misure di contenimento.

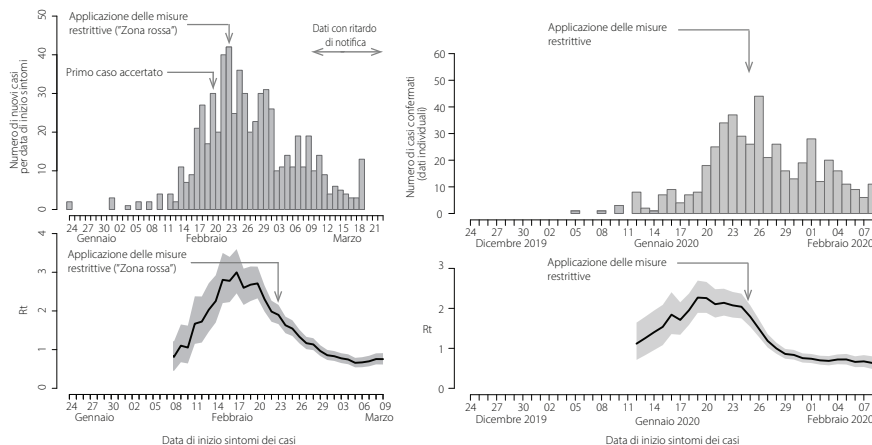


Figura 4: Numero di casi giornalieri nella zona rossa di Codogno (pannello in alto a sinistra) e relativa stima della trasmissibilità nel tempo (R_t , pannello in basso a sinistra). Nei pannelli di destra sono riportate le stesse grandezze per il distretto di Jiangxi, in Cina. R_t è presentato come media mobile su 7 giorni (dettagli nel Capitolo 7) – linea continua nera – e intervallo di confidenza al 95% – area grigia. Fonte: zona rossa – Conferenza Stampa ISS del 24 aprile 2020; Jiangxi – Piano Sanitario Nazionale di risposta a una potenziale emergenza pandemica da COVID-19.

Questa corrispondenza fornisce un riscontro empirico a supporto delle ipotesi e degli interventi previsti nel Piano di Contingenza COVID-19. È comunque doveroso sottolineare che l'efficacia delle stesse misure in contesti diversi avrebbe potuto essere influenzata da specificità istituzionali, sociali e operative.

Conclusioni

Queste analisi retrospettive suggeriscono che gli scenari contenuti nel Piano di Contingenza COVID-19 hanno fornito una valutazione sufficientemente coerente del rischio associato alla circolazione incontrollata o solo parzialmente mitigata di SARS-CoV-2. Tuttavia, appare metodologicamente scorretto interpretare a posteriori questa coerenza come una forma di valore predittivo degli scenari formulati; essa conferma, piuttosto, che la struttura logica del Piano era adeguata a mappare la potenziale gravità dell'emergenza.

2.4. Architettura del Piano: coerenza tra framework OMS e realtà italiana

Il Piano di Contingenza COVID-19 è stato elaborato tenendo come riferimento anche il percorso metodologico delineato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel documento *Pandemic Influenza Risk Management* (2017).¹⁰ Il documento OMS del 2017 era esplicitamente concepito per essere adattabile a patogeni emergenti non ancora caratterizzati. Pur sviluppato in una fase di elevata incertezza conoscitiva, il Piano di Contingenza COVID-19 ha adattato le linee guida internazionali in uno strumento operativo attraverso una sequenza di passaggi logici coerente con quella proposta dall'OMS.

Questa sezione del volume analizza le analogie metodologiche tra il framework OMS e il Piano di Contingenza, senza entrare nel merito delle dinamiche istituzionali o delle singole decisioni operative assunte durante l'emergenza.

1. Caratterizzazione del patogeno

L'Annex 6 del Documento OMS prevede l'identificazione tempestiva dei cosiddetti “*core parameters*” (parametri essenziali)¹¹ al fine di inquadrare la natura e la pericolosità della minaccia epidemica. Tra questi rientrano esplicitamente la trasmissibilità (R_0), il periodo di incubazione, l'intervallo seriale, il tempo di generazione e gli indicatori di severità clinica, inclusa la quota di infezioni sintomatiche e asintomatiche.

Nel caso di un patogeno a trasmissione respiratoria, tali parametri rappresentano gli elementi fondamentali per la comprensione delle dinamiche epidemiche. Essi sono stati oggetto di analisi sistematica da parte del Centro FBK-HE a partire dai dati inizialmente disponibili provenienti dalla Cina, fornendo la base scientifica necessaria per l'avvio della modellizzazione matematica (capitolo 1).

2. Assunzioni di pianificazione

L'Annex 2 del Documento OMS raccomanda di tradurre i parametri epidemiologici in “*planning assumptions*” (assunzioni di pianificazione) a supporto dei processi decisionali.¹² Poiché all'inizio di febbraio i dati epidemiologici europei erano ancora assenti o estremamente limitati, il Piano ha fatto riferimento alle stime derivate dai dati cinesi.

Tale approccio ha consentito di definire i pilastri tecnici della pianificazione: un valore di R_0 compreso tra 2 e 3, un periodo di incubazione medio di circa 5 giorni, un intervallo seriale medio anch'esso di circa 5 giorni. Sono state in seguito integrate progressivamente le evidenze sulla severità clinica dell'infezione, come emergenti da studi condotti in Cina. Queste assunzioni iniziali, sebbene incerte come discusso nel capitolo 1 ed anche in questo capitolo, hanno costituito la base informativa su cui si è innestata la pianificazione successiva.

Si osserva inoltre che il Piano era pensato come un documento dinamico, da aggiornare col progredire della conoscenza scientifica.

3. Stima dell'impatto sanitario mediante modellizzazione

Il documento OMS suggerisce di ricorrere anche all'analisi storica delle pandemie influenzali precedenti per valutare la potenziale severità di un nuovo evento pandemico (Tabella 4.1 OMS).¹³ Nel Piano di Contingenza COVID-19, tuttavia, l'impatto sanitario atteso è stato stimato attraverso una modellizzazione matematica della trasmissione di SARS-CoV-2 specificamente adattata al contesto italiano, in linea con l'indicazione OMS di calibrare le valutazioni di severità sul contesto nazionale.

Un confronto puramente qualitativo con le pandemie influenzali del passato (1957, 1968, 2009), avrebbe potuto risultare fuorviante. Il Piano di Contingenza COVID-19 (cfr. Tabella 1 e Figura 3) ha tradotto i valori dei parametri osservati in Cina in fabbisogni di posti letto per il Servizio Sanitario Nazionale.

La modellizzazione ha consentito di visualizzare l'impatto clinico diretto dell'epidemia, stimando il numero di pazienti candidabili alla ventilazione assistita e la tempistica del picco di domanda. Queste analisi hanno evidenziato come la severità associata a SARS-CoV-2 rendesse i precedenti storici influenzali termini di paragone non solo inadeguati, ma potenzialmente eccessivamente ottimistici.

4. Analisi delle misure di intervento

L'Annex 7 del Documento OMS¹⁴ esamina l'efficacia delle misure non farmacologiche, quali il distanziamento sociale, l'isolamento e la quarantena, in funzione della trasmissibilità R_0 . In linea con tali indicazioni, il Piano di Contingenza COVID-19 ha proposto un insieme graduato di misure di intervento in funzione dei diversi livelli di rischio.

È stato inoltre illustrato l'effetto atteso dell'attivazione di tali misure sull'andamento della curva epidemica (cfr. Figura 4). La modellizzazione ha infine permesso di individuare gli scenari compatibili con la tenuta del Servizio Sanitario Nazionale: la riduzione della trasmissibilità a valori inferiori a $R_0 = 1,15$ o $R_0 = 1,2$ avrebbe probabilmente consentito di evitare il superamento della capacità delle terapie intensive nel medio periodo.

Conclusioni

Nel suo complesso, il Piano di Contingenza COVID-19 ha tradotto il framework concettuale dell'OMS in uno strumento analitico e decisionale operativo, adattando i protocolli internazionali alle specificità della realtà epidemiologica e sanitaria italiana. Attraverso l'identificazione precoce dei parametri chiave della trasmissione di SARS-CoV-2 (Annex 6), la loro formalizzazione in assunzioni di pianificazione (Annex 2), la stima quantitativa dell'impatto sanitario e la valutazione delle misure di intervento (Annex 7), il Piano ha fornito una base razionale e coerente per l'analisi e la valutazione tempestiva di potenziali strategie di contenimento.

È interessante osservare come il *Piano pandemico influenzale (PanFlu 2021-2023)* sia stato elaborato sulla base delle raccomandazioni dell'OMS, con l'obiettivo di rafforzare la preparazione e la risposta nazionale a future pandemie influenzali e di capitalizzare le lezioni apprese nella recente crisi da COVID-19. In linea con questo approccio di public health, il piano prevede l'istituzione di reti operative, tra cui la rete DISPATCH, incaricata di attività di analisi del rischio e sviluppo di scenari pandemici, rafforzando così le capacità di pianificazione e di supporto decisionale in condizioni di incertezza.

Note

1 Stefano Merler, *Scenari di diffusione di 2019-NCOV in Italia e impatto sul servizio sanitario, in caso il virus non possa essere contenuto localmente*.

2 Istituto Superiore di Sanità e Fondazione Bruno Kessler, *Previsioni, scenari, proiezioni: come si anticipa l'andamento dell'epidemia*, 18 agosto 2021, online: https://www.iss.it/covid-19-primo-piano/-/asset_publisher/yX1afjCDBkWH/content/id/5818085?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yX1afjC.

3 M. Chinazzi *et al.*, *The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak*; J. Zhang *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China*.

4 Hiroshi Nishiura *et al.*, *The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: Estimation Using Japanese Passengers Data on Evacuation Flights*, in «Journal of Clinical Medicine», 9, 2020, an 419.

5 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, *Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020*, in «China CDC Weekly», 2/8, 2020, pp. 113-122.

6 H. Nishiura *et al.*, *The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection*.

7 Gli Open Data dell'ISS su COVID-19 sono disponibili online: <https://www.epi-centro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>

8 I dati relativi al primo caso sintomatico in Italia (28 gennaio 2020) e ai casi sintomatici antecedenti al 20 febbraio 2020 non erano disponibili prima del 20 febbraio. Tali informazioni sono state acquisite in un momento successivo attraverso analisi retrospettive dei casi, rese possibili dall'elevata qualità dei dati raccolti.

9 J. Zhang *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China*

10 Organizzazione Mondiale della Sanità, *Pandemic Influenza Risk Management: A WHO guide to inform and harmonize national and international pandemic preparedness and response*, Geneva, World Health Organization, 2017, <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/21170012-dcb2-4283-af0d-5c1eb5edff32/content>.

11 Ibidem, Annex 6.

12 Ibidem, Annex 2.

13 Ibidem, Tabella 4.1.

14 Ibidem, Annex 7.

3. Febbraio-marzo 2020: la prima ondata

Il 20 febbraio 2020 è stato identificato il primo caso autoctono di COVID-19 in Italia, presso l'ospedale di Codogno. Da quel momento, l'emergenza sanitaria ha assunto rilevanza nazionale.

Nei giorni immediatamente successivi, diverse istituzioni locali, tra cui la Regione Lombardia, la Provincia Autonoma di Trento e la Regione Veneto hanno richiesto supporto scientifico al Centro FBK-HE.

La collaborazione con l'ISS e la collaborazione con Regione Lombardia – più precisamente con l'Unità Organizzativa Prevenzione, della Direzione Generale Welfare – hanno rivestito un ruolo determinante nella comprensione delle dinamiche epidemiche e dell'impatto clinico del COVID-19.

Nelle prime settimane dell'epidemia, il lavoro si è focalizzato sull'elaborazione di stime relative alla trasmissibilità di SARS-CoV-2, alla progressione clinica dei casi e all'impatto delle misure di contenimento o della loro assenza. Tali stime, valutate congiuntamente agli scenari previsti dal Piano di Contingenza COVID-19, hanno permesso di valutare il potenziale impatto dell'epidemia in assenza di interventi e di misurare retrospettivamente l'efficacia delle prime misure adottate.

Nel corso di quelle prime settimane sono stati prodotti diversi contributi scientifici fondamentali, in collaborazione con le Istituzioni sopra menzionate, riassunti brevemente nei paragrafi seguenti.

3.1. *Stime di trasmissibilità e severità di SARS-CoV-2 nelle prime settimane*

Studio pubblicato su «JAMA».¹ Gli autori di questo lavoro sono anestesisti-rianimatori coinvolti nella gestione e nel coordinamento delle terapie

intensive lombarde durante la pandemia da COVID-19. Per questo primo studio, reso disponibile online il 13 marzo 2020, il Centro FBK-HE elaborò le proiezioni sull'occupazione dei posti di terapia intensiva in Regione Lombardia (Figura 5).

L'articolo analizza l'impatto dell'epidemia da COVID-19 sulla capacità delle terapie intensive (TI) in Lombardia, a partire dal 20 febbraio 2020, data di identificazione del primo paziente positivo a SARS-CoV-2. Nel giro di meno di 24 ore i casi confermati salirono a 36, segnalando una probabile diffusione comunitaria del virus.

Prima della crisi, la Lombardia disponeva di circa 720 posti di terapia intensiva, con un tasso di occupazione dell'85-90% durante i mesi invernali. Nei primi 18 giorni dell'emergenza furono attivati 482 posti letto aggiuntivi in terapia intensiva.

Al 7 marzo, 556 pazienti con COVID-19 erano stati ricoverati in TI, pari al 16% delle ospedalizzazioni totali per COVID-19. Le proiezioni basate sui dati disponibili fino a quella data indicavano che, in assenza di ulteriori misure restrittive, la domanda di terapia intensiva avrebbe potuto raggiungere in media 869 ammissioni entro il 20 marzo secondo un modello lineare, o arrivare in media fino a 14.542 ammissioni secondo un modello esponenziale (Figura 5). Tali stime evidenziavano come un incremento sostenuto dei casi critici avrebbe probabilmente comportato un rapido superamento della capacità massima delle TI.

L'articolo concludeva che il sistema sanitario non sarebbe stato in grado di sostenere un'epidemia incontrollata e che misure di contenimento più stringenti sarebbero state indispensabili per evitare il collasso della rete di terapia intensiva. L'esperienza suggeriva inoltre che solo un sistema di TI coordinato e integrato avrebbe potuto garantire una risposta efficace durante una fase epidemica non controllata.

Studio pubblicato su «Epidemics».² Questo studio, pubblicato online il 20 marzo 2020, analizza la fase iniziale dell'epidemia da COVID-19 in Lombardia, a partire dalla scoperta del primo caso il 20 febbraio 2020. Sono stati esaminati i registri ufficiali dei casi per caratterizzare l'epidemiologia di SARS-CoV-2 durante questa fase iniziale. È stato creato un elenco di casi confermati in laboratorio, successivamente consolidato retrospettivamente attraverso interviste standardizzate ai casi accertati e ai loro contatti stretti. È stato stimato l'intervallo seriale medio a 6,6 giorni e il numero di riproduzione di base R_0 variava da 2,6 in Provincia di Pavia a 3,3 in Provincia di Milano. È stata osservata una decrescita del numero di riproduzione netto R_t dopo la rilevazione del primo caso.

I risultati suggeriscono che SARS-CoV-2 era già diffuso in tutta la regione lombarda al momento della notifica del primo caso il 20 febbraio, con tra-

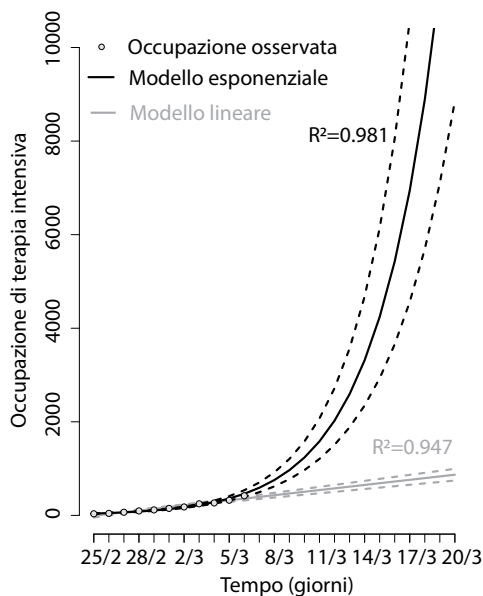


Figura 5. Numero di posti letto occupati in terapia intensiva in Lombardia (punti) dal 25 febbraio al 6 marzo 2020 e domanda prevista di posti letto in terapia intensiva al 20 marzo 2020 secondo un modello lineare (linee grigie; la linea continua rappresenta la media, le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di previsione al 95%) e un modello esponenziale (linee nere). Fonte: Adattato da Giacomo Grasselli, Antonio Pesenti, Maurizio Cecconi, Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy : Early Experience and Forecast During an Emergency Response, in «JAMA», 323/16, 2020, pp. 1545-1546).

smissione sostenuta in almeno il 14,7% dei comuni. Questo potrebbe spiegare l'elevato numero di casi critici registrati in un breve lasso di tempo. La leggera diminuzione del numero di riproduzione osservata nei primi giorni dopo il 20 febbraio 2020 potrebbe essere dovuta a una maggiore consapevolezza della popolazione e alle prime misure di intervento implementate prima del lockdown regionale imposto l'8 marzo 2020.

L'articolo supporta l'importanza delle misure restrittive imposte in tutta la regione per mitigare l'epidemia. Nonostante le limitazioni dovute alla raccolta dei dati in un contesto di emergenza, l'analisi fornisce prove robuste sulla diffusione di SARS-CoV-2 in Lombardia prima della sua rilevazione ufficiale.

In conclusione, lo studio mostra come misure rigorose fossero necessarie per controllare l'epidemia, dato l'alto tasso di trasmissibilità del virus e la sua diffusione silente prima della scoperta ufficiale.

Studio pubblicato su «Eurosurveillance».³ Questo studio, pubblicato online il 26 marzo 2020, discute le proiezioni a breve termine di un'epidemia incontrollata da COVID-19 in Lombardia, tra febbraio e marzo 2020.

All'8 marzo 2020, l'Italia aveva riportato 7.375 casi e 366 decessi. È stato utilizzato un modello basato su dati di pazienti per valutare l'impatto di un'epidemia non controllata sul sistema sanitario. Le proiezioni indicavano che avrebbero potuto verificarsi oltre 250.039 (95%CI: 147.717 – 459.890) casi in tre settimane, con 37.194 (95% CI: 22.250–67.632) pazienti che avrebbero necessitato di cure intensive.

Il modello utilizzato è un modello stocastico di trasmissione SIR (Suscettibile-Infettivo-Rimosso) applicato ai 593 comuni lombardi con almeno un caso confermato, che rappresentavano il 68,8% della popolazione regionale. Il modello considera una popolazione strutturata in 20 gruppi di età e utilizza una matrice di contatto per simulare l'eterogeneità dei contatti per età. Il numero di riproduzione di base (R_0) è stato stimato a 3,1.

Si evidenziava che il sistema sanitario sarebbe stato probabilmente sovraccaricato in breve tempo senza misure di contenimento aggressive. Nonostante alcune limitazioni, come la conoscenza limitata dell'epidemiologia di SARS-CoV-2 in Italia e l'uso di parametri stimati nel contesto cinese, i risultati evidenziavano la necessità di interventi rilevanti per limitare la trasmissione del virus e prevenire effetti potenzialmente catastrofici sul sistema sanitario.

In conclusione, lo studio sottolineava come fossero necessarie misure rilevanti e cambiamenti comportamentali diffusi nella popolazione per contenere la diffusione di SARS-CoV-2.

Studio pubblicato su «JAMA».⁴ Questo studio, pubblicato il 6 aprile 2020, ha esaminato le caratteristiche cliniche e gli esiti di 1.591 pazienti critici con COVID-19 ricoverati nelle unità di terapia intensiva (TI) della Lombardia, tra il 20 febbraio e il 18 marzo 2020.

La maggior parte dei pazienti erano anziani, con un'età mediana di 63 anni. L'82% dei pazienti era di sesso maschile e il 68% presentava almeno una comorbidità, con l'ipertensione come la più comune. Tra i pazienti con dati disponibili, il 99% ha richiesto supporto respiratorio, con l'88% sottoposto a ventilazione meccanica invasiva e l'11% a ventilazione non invasiva. Al 25 marzo 2020, il 58% dei pazienti era ancora ricoverato in TI, il 16% era stato dimesso e il 26% era deceduto.

Lo studio evidenzia la necessità di ventilazione meccanica nei pazienti critici con COVID-19, sottolineando l'importanza di pianificare adeguatamente la capacità delle TI per gestire l'elevato numero di casi gravi durante la pandemia. Questi dati erano determinanti per le autorità sanitarie e governative nella gestione delle risorse durante l'emergenza da COVID-19.

Altro studio pubblicato su «Eurosurveillance».⁵ Questo studio, pubblicato online l'11 aprile 2020, analizza le caratteristiche epidemiologiche dei primi casi di COVID-19 in Italia, dal 28 gennaio al 31 marzo 2020, e stima i numeri riproduttivi di base e netti. Sono stati analizzati 98.716 casi confermati di COVID-19, di cui 9.512 tra operatori sanitari.

Il tasso di letalità grezzo è stato stimato all'11,1%, con il 49,5% dei decessi tra persone di età superiore agli 80 anni. Il sesso maschile e l'età avanzata sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti per la morte da COVID-19. Le stime di R_0 variavano tra 2,5 in Toscana e 3,0 nel Lazio. Il numero di riproduzione netto R_t nelle regioni settentrionali ha iniziato a diminuire subito dopo la prima rilevazione del virus.

L'epidemia in Italia ha mostrato un inizio simile a quello di Wuhan, in Cina, con un rapido aumento dei casi e una diffusione geografica veloce, attribuibili a un R_0 elevato e a una fase iniziale di circolazione silente del virus.

Le misure di controllo non farmacologiche combinate potrebbero essere state efficaci nel ridurre R_t . L'articolo sottolinea l'importanza di tali misure per controllare la trasmissione del virus. Inoltre, gli operatori sanitari sono stati colpiti in modo sproporzionato, evidenziando la necessità di pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni.

Studio pubblicato su «Emerging Infectious Diseases».⁶ Questo studio, pubblicato online il 20 aprile 2020, esamina l'impatto del lockdown nazionale imposto in Italia l'11 marzo 2020 per contenere la diffusione di SARS-CoV-2. Il lockdown è stato preceduto da varie misure di controllo, come la quarantena delle aree più colpite e la chiusura delle scuole a livello nazionale il 5 marzo.

Lo studio ha misurato la trasmissibilità del virus in termini di numero di riproduzione di base R_0 e numero di riproduzione netto R_t , utilizzando un approccio bayesiano applicato ai dati di sorveglianza raccolti dalle autorità sanitarie regionali. R_t è stato stimato separatamente per diverse province e regioni, coprendo il 99,1% della popolazione italiana. I risultati mostrano che il valore medio di R_t è sceso da 2,03 il 10 marzo a 0,76 nel periodo dal 26 marzo al 15 aprile.

A due settimane dall'introduzione del lockdown nazionale si è osservata una riduzione di R_t sotto 1 nella maggior parte delle regioni e province autonome. Sebbene R_t fosse già in calo prima del lockdown, l'epidemia è stata

controllata solo dopo l'implementazione delle restrizioni. Il lockdown ha probabilmente impedito un'esplosione di casi in regioni dove la trasmissione era iniziata più tardi rispetto all'epicentro dell'epidemia.

In conclusione, le analisi condotte tra febbraio e l'inizio di aprile 2020, sviluppate in collaborazione e discusse tempestivamente con le diverse Istituzioni, hanno permesso di delineare un quadro plausibile e tempestivo della fase iniziale dell'epidemia in Italia.

Queste analisi hanno fornito importanti indicazioni epidemiologiche e di salute pubblica. I risultati hanno confermato l'elevata trasmissibilità del virus e il pesante impatto sulle strutture sanitarie, mettendo al contempo in evidenza l'efficacia delle misure restrittive adottate nelle prime fasi dell'emergenza.

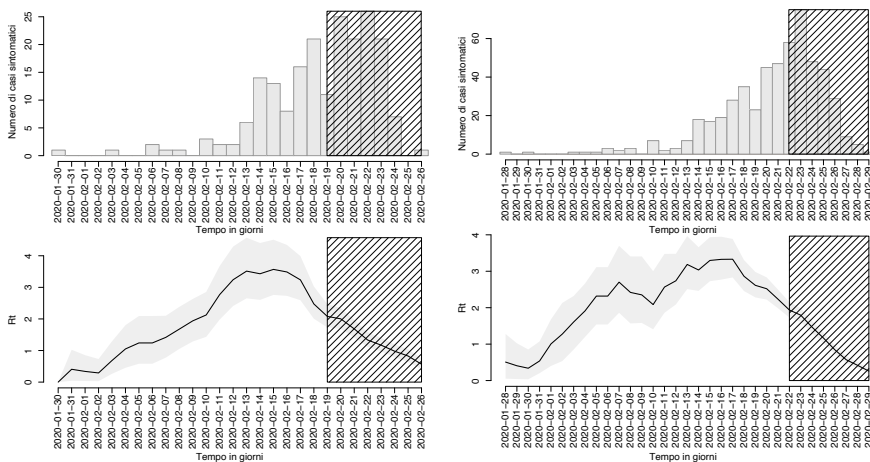


Figura 6. Numero di casi per data di inizio dei sintomi in Lombardia, secondo i dati disponibili al 28 febbraio 2020 (pannello in alto a sinistra). Si osserva come, già a quella data, fossero noti numerosi casi con insorgenza dei sintomi anteriore al 20 febbraio 2020. Il pannello in basso a sinistra mostra la stima della trasmissibilità (R_t puntuale, dettagli al capitolo 7), calcolata a partire dai dati individuali della sorveglianza e dalle stime dell'intervallo seriale ottenute tramite il tracciamento dei contatti nello stesso periodo. Le aree tratteggiate indicano zone di incertezza dovute a dati incompleti. I pannelli di destra riportano le stesse grandezze, ma aggiornate al 2 marzo 2020. In sintesi, con i dati disponibili tra la fine di febbraio e l'inizio di marzo 2020 era possibile stimare un valore di R_t intorno a 3. R_t è presentato come media mobile su 7 giorni (dettagli nel capitolo 7) – linea continua nera – e intervallo di confidenza al 95% – area grigia. Fonte: rapporti tecnici FBK per Regione Lombardia.

A titolo esemplificativo, si riportano le stime di trasmissibilità elaborate in tempo reale per Regione Lombardia, sulla base dei dati resi disponibili il 28 febbraio e il 2 marzo 2020. Al 28 febbraio R_0 era stato stimato pari a 2.1 (95%CI: 1.77 – 2.42). Al 2 marzo la stima non era cambiata di molto: $R_0 = 2.01$ (95%CI: 1.83 – 2.20).

Nella Figura 6 è mostrato l'andamento di R_t in quei primi giorni dell'epidemia. Analisi analoghe erano state condotte anche nelle aree della regione caratterizzate da una maggiore incidenza di infezioni.

Nel capitolo 2 è stato illustrato come l'integrazione tra analisi di scenario e monitoraggio della trasmissibilità in tempo reale costituisca un efficace strumento operativo per la valutazione del rischio. L'applicazione di tale approccio alla Lombardia e alle altre aree ad alta incidenza ha permesso di evidenziare rapidamente la gravità della situazione epidemiologica, ponendo in relazione le stime locali di trasmissibilità con gli scenari definiti nel Piano di Contingenza COVID-19.

Alcune delle stime prodotte dal Centro FBK-HE relative all'intervallo seriale, alla trasmissibilità e all'impatto degli interventi sono state successivamente confermate da diversi altri gruppi di ricerca, che hanno riportato valori medi di R_0 leggermente superiori a 3 e un intervallo seriale medio di circa 7,2 giorni.⁷

3.2. *Chiusure locali e lockdown: lezioni apprese*

In coerenza con il ruolo di supporto tecnico svolto dal Centro FBK-HE, questa analisi retrospettiva mira a ricostruire la fenomenologia dell'epidemia. Restano pertanto estranee a questo lavoro le valutazioni di merito politico o le analisi di natura extra-scientifica, che esulano dalle competenze e dagli scopi della modellistica epidemiologica qui presentata.

In particolare, lo scopo è valutare retrospettivamente l'impatto delle misure introdotte durante la prima ondata per identificare margini di miglioramento nella risposta a future emergenze. Pur con la cautela necessaria nel trattare inferenze condizionate — valide nel contesto specifico delle analisi originali e non acriticamente generalizzabili — tali insegnamenti offrono una base metodologica per accrescere la capacità di risposta a futuri eventi epidemici.

La “zona rossa”

La prima decisione di rilievo fu l’istituzione della zona rossa nei nove comuni dell’area di Codogno, interessati dal primo cluster di trasmissione autoctona. In quella fase vennero individuati i comuni coinvolti e stabiliti i primi interventi. Questi includevano l’isolamento dei casi, la quarantena dei contatti e la sospensione delle attività sociali e lavorative.

L’andamento dell’epidemia nella “zona rossa” è mostrato in Figura 4. Si osserva che, nella fase iniziale, il numero di casi sintomatici cresce rapidamente e la trasmissibilità R_t raggiunge valori prossimi a 3.

Sia il numero di casi che la trasmissibilità decrescono rapidamente dopo l’adozione delle misure, in linea con quanto previsto dal Piano di Contingenza COVID-19 per il livello di rischio 1. In particolare, la trasmissibilità scende al di sotto della soglia epidemica di 1 nel giro di pochi giorni dall’introduzione delle misure.

Questa analisi retrospettiva fornisce un riscontro empirico a supporto dell’efficacia delle misure associate alla “zona rossa”. La lezione che può essere tratta è che, in caso di future emergenze, misure analoghe potrebbero essere considerate per contenere la trasmissione nei focolai locali.

All’inizio di marzo 2020, l’ISS richiese l’elaborazione di un criterio per individuare i comuni da includere nelle zone rosse. Tale criterio – sviluppato e discusso nei primissimi giorni di marzo 2020 (come da Verbale CTS del 3 marzo 2020) – suggeriva l’estensione delle zone rosse a tutti i comuni (o aree contigue) con oltre 20 casi confermati.

Questa soglia si basava su un’analisi statistico-matematica e mostrava che in presenza di oltre 20 casi, tutti ascrivibili ad un’unica catena di trasmissione, fosse altamente improbabile (con una probabilità inferiore al 5%) trovarsi di fronte a un singolo evento di super-diffusione con un R_0 inferiore a 1. Risultava quindi ragionevole concludere che in quelle aree la trasmissione fosse sostenuta e autonoma.

Sulla base di questo criterio, le aree con oltre 20 casi, tra cui la Val Seriana e numerosi altri comuni in Lombardia e altrove, superavano le soglie di intervento definite dall’analisi.

Si trattava di un criterio conservativo, poiché non era necessario attendere che R_0 superasse 1 per adottare misure da “zona rossa”. Il criterio suggerito presentava inoltre i limiti intrinseci tipici di qualsiasi analisi scientifica, come dettagliato nel rapporto trasmesso.

Ad esempio, i risultati si basavano sull'analisi di un numero relativamente ridotto di dati di contatto (96 individui risultati positivi a SARS-CoV-2 in Lombardia) e, come tutti i dati raccolti in contesto emergenziale, potevano essere incompleti o soggetti a errori.

Il lockdown nazionale

All'inizio di marzo 2020, la capacità ospedaliera in Lombardia e in altre aree del Nord Italia era prossima al limite e vi era una forte scarsità di dispositivi di protezione individuale, come le mascherine.

La diffusione dei casi era in continua crescita; le stime indicavano valori di R_0 prossimi a 3 anche nelle regioni del Centro e del Sud Italia, come mostrato in precedenza in questo capitolo. Sebbene in queste aree l'incidenza fosse inizialmente più bassa rispetto al Nord, non vi erano elementi epidemiologici che consentissero di ipotizzare un andamento differente dell'epidemia in assenza di interventi di contenimento.

Questo scenario di criticità culminò l'11 marzo 2020 con l'entrata in vigore del lockdown nazionale. Due aspetti meritano una riflessione.

- 1) La prima riguarda la possibilità di agire in aree più limitate del Paese, intervenendo in modo mirato e locale, esclusivamente nelle zone con focolai accertati.
- 2) La seconda riguarda l'eventualità di adottare misure meno restrittive rispetto a quelle utilizzate durante il lockdown.

Relativamente alla prima questione, è molto probabile che l'implementazione sistematica di misure simili a quelle della zona rossa di Codogno, nei giorni immediatamente successivi al 20 febbraio 2020, avrebbe potenzialmente contribuito a limitare la diffusione dei casi.

Tuttavia, la presenza di focolai non rilevati e di trasmissione "invisibile" (pre-sintomatica o asintomatica) in diverse aree del Paese avrebbe potuto rendere improbabile il contenimento dell'epidemia senza il ricorso a misure più ampie, come il lockdown nazionale.

A tale riguardo, è stata pubblicata un'analisi retrospettiva in collaborazione con l'ISS sulla situazione epidemiologica in Italia prima del lockdown, i cui risultati sono riportati di seguito.

Studio pubblicato su «BMC Infectious Diseases».⁸ Questo studio esamina la diffusione spaziale di SARS-CoV-2 in Italia durante la fase iniziale della pandemia, prima dell'imposizione del primo lockdown regionale. Utilizzan-

do un modello probabilistico applicato ai casi sintomatici giornalieri, è stato stimato il rischio di trasmissione di SARS-CoV-2 in funzione della distanza geografica.

I risultati mostrano che la trasmissione a breve distanza (≤ 10 km) potrebbe essere aumentata da meno del 40% nell'ultima settimana di gennaio a oltre l'80% nella prima settimana di marzo 2020. Al 7 marzo 2020, il giorno prima del lockdown in Lombardia, più di 200 focolai locali contribuivano probabilmente alla diffusione del virus in Italia.

Le misure di isolamento imposte solo ai comuni con almeno dieci casi accertati avrebbero lasciato incontrollato oltre il 75% della trasmissione tra comuni già colpiti. In questo contesto, restrizioni a livello nazionale rappresentavano probabilmente la via per frenare la trasmissione a breve distanza del virus.

Il modello probabilistico è stato validato utilizzando un modello di trasmissione dinamica multi-patch che riproduce la distribuzione spazio-temporale dei casi identificati. I risultati suggeriscono che, all'inizio di marzo, la diffusione di SARS-CoV-2 era principalmente guidata da contatti locali o viaggi a breve distanza.

Inoltre, i comuni senza infezioni accertate contribuivano probabilmente a oltre il 20% della diffusione spaziale del virus. Pertanto, l'adozione di restrizioni su scala nazionale è apparsa necessaria per tentare di frenare la trasmissione di SARS-CoV-2 in Italia.

Lo studio evidenzia l'importanza di identificare tempestivamente le aree che rappresentano le principali fonti di infezione per definire strategie di contenimento efficaci.

Passando alla seconda questione, alla luce delle caratteristiche epidemiologiche del virus, misure significativamente meno restrittive avrebbero avuto una probabilità ridotta di mantenere sotto controllo la trasmissione. Questo è affermato nelle pubblicazioni scientifiche realizzate in quel periodo e discusse in precedenza in questo capitolo.

Nel seguito si discute del contesto internazionale. Secondo l'articolo *Sustaining containment of COVID-19 in China* ad opera degli Editor di «The Lancet», il rapido contenimento di SARS-CoV-2 in Cina è stato notevole: le misure adottate dalla Cina sono state efficaci nel contenimento dell'epidemia e sono state attuate con rapidità. Il lockdown a Wuhan è durato 76 giorni, mentre in alcune regioni della Cina è stato anche significativamente più breve. Questo dimostra che contenere SARS-CoV-2 era possibile, combinando isolamento dei casi, tracciamento dei contatti, quarantena, sorveglianza e misure restrittive di distanziamento.⁹

Le strategie adottate da altri Paesi offrono indicazioni sugli effetti di approcci alternativi, sebbene il confronto tra Paesi resti un esercizio complesso e spesso privo di una solida base scientifica a causa delle numerose variabili di contesto. Le considerazioni che seguono riflettono le interpretazioni presenti nella letteratura scientifica citata e non costituiscono valutazioni autonome sull'operato dei singoli governi. Pur non essendo univoche, le posizioni pubblicate tendono a evidenziare criticità o sfide legate ad alcune scelte iniziali.

- Secondo l'articolo *The UK's public health response to COVID-19 – Too little, too late, too flawed*, pubblicato su «The British Medical Journal» da G. Scally e colleghi, all'inizio della pandemia la Gran Bretagna ha introdotto le misure restrittive in ritardo, considerando inizialmente una forma di “immunità di gregge naturale”, poi abbandonata. Il ritardo è stato associato a un rapido aumento dei contagi e dei decessi nella primavera del 2020, con il sistema sanitario sottoposto a forte pressione. Successivamente furono introdotti lockdown più rigorosi; le analisi post-crisi suggeriscono che il tempo di implementazione delle misure ha influenzato l'andamento dei contagi e dei decessi.¹⁰
- Secondo l'articolo *Dying in a Leadership Vacuum*, a cura degli Editor del «The New England Journal of Medicine», negli Stati Uniti le risposte alla pandemia hanno mostrato eterogeneità e alcune difficoltà nell'applicazione coerente di misure basate sull'evidenza, soprattutto su test e mascherine. Gli autori sottolineano che molte decisioni hanno avuto impatti rilevanti sull'andamento dei casi e dei decessi, evidenziando la complessità della gestione della pandemia in contesti con forti differenze regionali.¹¹
- Secondo l'articolo *The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic*, pubblicato su «The Lancet» da S. Ferigato e colleghi, la gestione della pandemia in Brasile ha affrontato numerose sfide, con alti numeri di casi e mortalità. Gli autori osservano la mancanza di un piano nazionale coordinato e l'eterogeneità delle misure di sanità pubblica adottate, così come un'adesione variabile alle raccomandazioni internazionali su distanziamento sociale e uso delle mascherine.¹²
- Secondo l'articolo *COVID-19 and the Swedish enigma*, pubblicato su «The Lancet» da M. Claeson e S. Hanson, la Svezia ha adottato una strategia caratteristica, evitando lockdown generalizzati e puntando

su raccomandazioni individuali e responsabilità personale. Nella prima ondata, il Paese ha registrato un numero relativamente elevato di decessi, più di 8.000, con un tasso di mortalità stimato da 5 a 10 volte superiore rispetto ad altri Stati scandinavi con strutture sociodemografiche simili ma misure restrittive più incisive. Gli autori discutono questi dati come elementi di riflessione sul ruolo di approcci alternativi nella gestione della pandemia.¹³

A tal riguardo, in collaborazione con la Northeastern University di Boston, è stato quantificato retrospettivamente l'impatto della prima ondata epidemica in Europa e negli Stati Uniti. In particolare, è stato stimato il tasso di attacco – ovvero la percentuale della popolazione infettata – fino al 4 luglio 2020, nella prima fase della pandemia. Le analisi per alcuni dei Paesi sopra menzionati indicano tassi di attacco pari a:

- 4,51% (range: 3,13% – 10,83%) in Italia;
- 6,68% (range: 4,21% – 15,05%) nel Regno Unito – 48% in più rispetto all'Italia;
- 6,52% (range: 3,98% – 15,83%) in Svezia – 45% in più rispetto all'Italia;
- 1,29% (range: 0,82% – 3,16%) in Danimarca – 80% in meno rispetto alla Svezia.

Negli Stati Uniti, la situazione risultò molto eterogenea, con tassi di attacco variabili tra 0,78% e 15,2% in media a seconda dello Stato. I risultati completi sono disponibili nella pubblicazione seguente.

Studio pubblicato su «Nature».¹⁴ L'articolo esplora la diffusione iniziale di SARS-CoV-2 in Europa e negli Stati Uniti utilizzando un modello di trasmissione epidemica globale.

Nel lavoro si evidenzia l'incertezza riguardo al momento delle introduzioni e dell'inizio della trasmissione locale del virus a livello globale. Nonostante un numero limitato di introduzioni segnalate nei primi mesi del 2020, la capacità di test inizialmente ridotta e i criteri restrittivi per la somministrazione dei test potrebbero aver lasciato molti paesi vulnerabili a una trasmissione non rilevata.

Il modello utilizzato nello studio suggerisce che la trasmissione comunitaria del virus era probabilmente presente in diverse aree già a gennaio 2020. Si stima che entro marzo 2020 solo tra l'1% e il 4% delle infezioni fosse stato rilevato dai sistemi di sorveglianza. I risultati del modello indicano che i

viaggi internazionali sono stati un fattore chiave per l'introduzione del virus, con possibili eventi di trasmissione già a dicembre 2019.

La distribuzione geografica stimata delle infezioni varia notevolmente, con tassi di attacco stimato che vanno dallo 0,78% al 15,2% negli Stati Uniti e dallo 0,19% al 13,2% in Europa entro luglio 2020.

In conclusione, le restrizioni di viaggio reattive e le politiche di test basate sulla storia di viaggio potrebbero essere state inefficaci nel prevenire focolai locali. L'articolo suggerisce che una capacità di test più ampia avrebbe potuto consentire rilevazione e interventi più tempestivi, riducendo l'impatto della prima ondata di COVID-19.

Ritornando al contesto italiano, le analisi retrospettive condotte durante la prima ondata in Italia hanno dimostrato che nel periodo successivo all'introduzione del lockdown nazionale la trasmissibilità era scesa al di sotto della soglia critica di $R_t = 1$ quasi ovunque.¹⁵ Questo è avvenuto a circa due settimane dall'introduzione del lockdown ed è stato associato a un contenimento significativo del numero di casi gravi, critici e di decessi.

Complessivamente, la lezione che può essere tratta è che, in caso di future emergenze, le misure di intervento e la loro estensione geografica devono essere valutate attentamente. In particolare, si deve tenere adeguatamente conto delle stime di trasmissibilità, della quota di trasmissione "invisibile" (pre-sintomatica e asintomatica) e della gravità clinica della malattia.

L'esperienza della pandemia da COVID-19 suggerisce che forme mirate di restrizione dei contatti sociali, combinate con isolamento dei casi, tracciamento e quarantena dei contatti, possono essere considerate misure efficaci in presenza di elevata trasmissibilità, significativa trasmissione "invisibile" e gravità clinica rilevante.

3.3. *Stime di trasmissibilità e severità di SARS-CoV-2 nella prima ondata*

La prima ondata si è protratta fino alla tarda primavera del 2020. In quel periodo e nei mesi successivi, il Centro FBK-HE ha condotto diversi studi che hanno permesso di analizzare la progressione clinica dei casi e l'impatto della prima ondata. I risultati di questi studi, di grande rilevanza scientifica, sono riportati di seguito.

Studio pubblicato su «JAMA Network Open».¹⁶ Questo studio ha analizzato l'associazione tra età e probabilità di sviluppare sintomi o malattia critica dopo l'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. È stato condotto su 5.484 contatti stretti di casi confermati di COVID-19 nella regione Lombardia tra febbraio e aprile 2020. I partecipanti sono stati monitorati quotidianamente per i sintomi e testati per l'infezione da SARS-CoV-2 tramite RT-PCR o test sierologici IgG.

L'analisi ha evidenziato che la probabilità di sviluppare sintomi aumenta con l'età, passando dal 18,1% negli individui sotto i 20 anni al 64,6% negli ultraottantenni.

I risultati hanno mostrato che il 6,6% degli infetti sopra i 60 anni ha sviluppato malattia critica e che le donne avevano il 52,7% di probabilità in meno rispetto agli uomini di sviluppare malattia critica.

I risultati suggerivano che le infezioni asintomatiche avrebbero potuto ridurre l'efficacia delle strategie di tracciamento dei contatti nel controllo della trasmissione del virus. Inoltre, l'associazione tra età e rischio di sviluppare la malattia in forma critica poteva essere utile per pianificare le risorse sanitarie necessarie per gestire i picchi di casi.

In conclusione, la maggior parte degli infetti non ha sviluppato sintomi significativi, evidenziando le difficoltà nel controllo dei focolai di SARS-CoV-2 con interventi a livello individuale.

Studio pubblicato su «Eurosurveillance».¹⁷ L'articolo analizza il tasso di letalità dell'infezione (IFR) da SARS-CoV-2 e i fattori di rischio associati in Italia, tra febbraio e aprile 2020. Lo studio si concentra sugli stessi 5.484 contatti stretti di casi di COVID-19 in Lombardia analizzati in un altro studio.¹⁸

Tra i 5.484 individui analizzati, 2.824 sono risultati positivi a SARS-CoV-2 e 62 di questi sono deceduti con diagnosi di COVID-19. L'IFR è stato stimato allo 0,43% per individui sotto i 70 anni e al 10,5% per quelli più anziani. Il rischio di morte dopo l'infezione è risultato inferiore del 62% nei cluster identificati dopo il 16 marzo 2020 e 1,8 volte più alto per i maschi.

Sono state raccolte anche informazioni su comorbidità ed esiti clinici. La maggior parte dei decessi si è verificata in pazienti con malattie cardiovascolari, evidenziando un rischio relativo di morte 5,6 volte più alto per i pazienti con queste comorbidità.

I risultati suggerivano che il numero elevato di decessi in Italia potrebbe essere dovuto all'alta proporzione di individui anziani e alla prevalenza di malattie croniche. Queste stime potevano essere utili per valutare l'impatto sanitario di future ondate e per contribuire alla pianificazione di interventi mirati e campagne di vaccinazione.

Studio pubblicato su «American Journal of Epidemiology».¹⁹ Questo studio, pubblicato online il 7 novembre 2020, esamina l'impatto della pressione sul sistema sanitario e l'utilizzo delle unità di terapia intensiva durante l'epidemia da COVID-19 nella regione Lombardia, Italia, nel 2020.

Utilizzando i dati di 43.538 pazienti ospedalizzati tra il 21 febbraio e il 12 luglio 2020, lo studio analizza le variazioni nei ricoveri in terapia intensiva e nella mortalità durante tre periodi distinti: la fase iniziale della pandemia, il periodo di massima pressione sul sistema sanitario e la fase di declino.

Durante il periodo di massima pressione, i pazienti di età pari o superiore a 70 anni sono stati meno frequentemente ammessi in terapia intensiva rispetto alla fase iniziale, con un ritardo maggiore nell'ammissione e una minore probabilità di morte in terapia intensiva.

Al contrario, i pazienti sotto i 56 anni hanno mostrato cambiamenti più limitati nella probabilità di ammissione e nel ritardo, ma un aumento della mortalità. Nella fase di declino, tutti i parametri sono diminuiti per tutti i gruppi di età.

Questi risultati suggeriscono che la scarsità di risorse sanitarie durante il picco dell'epidemia potrebbe aver portato a un cambiamento nei criteri di ammissione in terapia intensiva, privilegiando i pazienti con maggiori probabilità di sopravvivenza.

Lo studio sottolinea l'importanza della sorveglianza epidemiologica e della modellazione per supportare l'implementazione tempestiva di interventi e misure di distanziamento sociale, al fine di evitare la saturazione delle risorse sanitarie.

Studio pubblicato su «Epidemics».²⁰ Questo articolo fornisce una valutazione quantitativa dei parametri epidemiologici necessari per indagare l'impatto del COVID-19, utilizzando dati raccolti in Italia tra febbraio e luglio 2020.

È stato analizzato un campione di 1.965 individui positivi a SARS-CoV-2, identificati come contatti di casi confermati, per stimare le probabilità di transizione tra le fasi della progressione clinica dell'infezione, stratificate per età e sesso. Inoltre, è stato utilizzato un campione più ampio di 95.371 infezioni accertate per stimare gli intervalli di tempo tra eventi chiave della progressione clinica.

I risultati mostrano che la probabilità di sviluppare sintomi respiratori o febbre dopo l'infezione aumenta con l'età, passando dal 27,9% nei soggetti sotto i 60 anni al 39,9% in quelli sopra i 60 anni. Anche la probabilità di ricovero ospedaliero e di ammissione in terapia intensiva aumenta con l'età. Il tasso di letalità dell'infezione varia dallo 0,2% nei soggetti sotto i 60 anni al 12,3% per quelli di 80 anni o più. Il tasso di letalità tra i casi confermati segue un andamento simile.

L'analisi ha evidenziato un aumento dei tassi di ammissione ospedaliera e in terapia intensiva tra i pazienti anziani nel tempo, suggerendo un miglioramento nella capacità del sistema sanitario di identificare e trattare i casi gravi. Sono anche stati stimati i tempi medi tra l'insorgenza dei sintomi e vari eventi clinici, come la diagnosi e il ricovero, trovando una riduzione dei tempi di diagnosi e ricovero dopo il picco dell'epidemia.

Questi risultati forniscono una comprensione dettagliata della progressione clinica del COVID-19 e possono essere utilizzati per migliorare i modelli matematici che supportano le decisioni di sanità pubblica. Tuttavia, i parametri stimati potrebbero non essere applicabili a nuove varianti del virus o a popolazioni vaccinate.

Studio pubblicato su «JAMA Network Open».²¹ Questo studio condotto in Lombardia durante la prima ondata della pandemia da COVID-19 ha esaminato la sieroprevalenza di anticorpi IgG contro SARS-CoV-2 tra i lavoratori del settore sanitario. Tra i 140.782 professionisti invitati a partecipare allo screening sierologico, 82.961 individui sono stati testati, con un tasso di risposta del 59,0%.

La sieroprevalenza complessiva è risultata del 12,2%, variando dal 6% al 31% a seconda della provincia. Le differenze spaziali nella sieroprevalenza sono state associate ai tassi di infezione nelle diverse aree geografiche e alla diffusione spatio-temporale del virus durante la fase iniziale della pandemia.

I risultati hanno mostrato che gli operatori sanitari impiegati nei reparti di emergenza e nel trattamento di pazienti con malattie subacute avevano probabilità più elevate di infezione rispetto a quelli che lavoravano in unità di terapia intensiva o reparti dedicati alle malattie infettive.

Inoltre, gli assistenti sanitari e gli infermieri hanno mostrato probabilità di infezione più elevate rispetto ai medici, suggerendo che i contatti diretti e prolungati con pazienti infetti rappresentano un fattore di rischio significativo.

Le differenze nei tassi di infezione tra le diverse categorie professionali e unità operative potrebbero essere associate alla riorganizzazione dei reparti ospedalieri e del personale per affrontare l'aumento rapido dei pazienti con COVID-19. La mancanza di preparazione e attrezzature adeguate a gestire un gran numero di pazienti infetti potrebbe aver contribuito a un rischio maggiore di infezione tra i professionisti meno abituati a trattare malattie infettive.

Lo studio sottolinea l'importanza di misure adeguate a organizzare i contesti clinici, garantire la formazione e la fornitura di dispositivi di protezione individuale per tutto il personale sanitario. L'adesione ai protocolli igienici e il mantenimento dell'uso universale delle mascherine tra gli operatori sanitari rimangono elementi essenziali per ridurre il rischio di infezione negli ambienti sanitari.

Studio pubblicato su «Clinical Microbiology and Infection».²² L'articolo presenta uno studio di sieroprevalenza condotto in cinque comuni della Provincia Autonoma di Trento, un'area con alta incidenza di casi di COVID-19. L'obiettivo era stimare la proporzione di individui sieropositivi per gli anticorpi IgG contro SARS-CoV-2 e analizzare l'associazione tra positività agli anticorpi e sintomi auto-riferiti. Lo studio ha coinvolto 6.098 partecipanti di età superiore ai 10 anni, con campioni di sangue raccolti tra il 5 e il 15 maggio 2020. I campioni sono stati analizzati utilizzando il test Abbott SARS-CoV-2 IgG.

I risultati hanno mostrato che il 23,1% dei partecipanti era positivo per gli anticorpi IgG contro SARS-CoV-2. La prevalenza più alta è stata riscontrata nella fascia di età 40-49 anni. Inoltre, il 34,4% dei partecipanti ha riportato almeno un sintomo, con anosmia e ageusia associati alla sieropositività.

Il rapporto tra i casi identificati tramite test molecolare e quelli con risultati sieropositivi era di 1:3, con un massimo di circa 1:7 nel gruppo di età inferiore ai 20 anni e un minimo di circa 1:1 nei soggetti di età superiore ai 70 anni. Il tasso di letalità dell'infezione è stato stimato al 2,5%.

Lo studio ha evidenziato che il numero di casi di COVID-19 riportati potrebbe sottostimare in modo sostanziale l'effettiva prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nella comunità. Questo suggerisce che molte persone con sintomi lievi o asintomatiche non sono state testate pur contribuendo alla trasmissione del virus. I risultati sottolineano l'importanza di studi di sieroprevalenza per comprendere meglio la diffusione del virus e informare le strategie di salute pubblica.

Studio pubblicato su «Clinical Infectious Diseases».²³ Questo articolo analizza il rischio di infezione sintomatica da SARS-CoV-2 durante la seconda ondata di COVID-19 in individui sieropositivi. Lo studio è stato condotto su 6.074 individui in cinque comuni italiani, con un focus su coloro che erano risultati positivi agli anticorpi IgG a maggio 2020.²⁴

Tra giugno 2020 e gennaio 2021 sono stati identificati 221 casi di COVID-19, di cui 124 sintomatici. Solo 4 casi di infezione sono stati rilevati tra i partecipanti sieropositivi, e di questi, 2 erano sintomatici. L'incidenza cumulativa delle infezioni sintomatiche è stata del 2,6% nei sieronegativi e dello 0,14% nei sieropositivi. Il rischio relativo aggiustato di sviluppare un'infezione sintomatica per i partecipanti sieropositivi rispetto ai sieronegativi è stato stimato a 0,055.

Lo studio suggerisce che l'infezione precedente da SARS-CoV-2 potrebbe ridurre significativamente la probabilità di sviluppare un'infezione sintomatica nei successivi 8-10 mesi.

Tuttavia, il disegno dello studio non permette di determinare se l'infezione precedente possa fornire protezione contro le reinfezioni asintomatiche.

Inoltre, i risultati potrebbero essere influenzati da comportamenti diversi tra i partecipanti sieropositivi e sieronegativi, e non forniscono informazioni sulle varianti emergenti del virus.

Un punto di forza dello studio è la copertura del 77% della popolazione residente nei comuni analizzati, offrendo una visione completa dei rischi di infezione nella popolazione generale. L'uso di test sierologici per identificare gli individui precedentemente esposti al virus riduce i bias causati dalla sottostima dei casi asintomatici o lievi.

Lo studio sottolineava come fossero necessarie ulteriori ricerche per quantificare l'immunità sterilizzante contro SARS-CoV-2, esplorare la protezione crociata tra diverse varianti e determinare se le risposte immunitarie a seguito dell'infezione iniziale possano prevenire la trasmissione del virus.

Tutti questi lavori hanno fornito una base utile per il progressivo affinamento dei modelli matematici utilizzati nel corso dell'emergenza. Le stime del tasso di mortalità e della probabilità di sviluppare sintomi clinici, stratificate per classe di età, sono risultate sostanzialmente in linea con quelle ottenute indipendentemente da altri gruppi di ricerca nello stesso periodo.²⁵

3.4. *Qualità dei dati*

Negli ultimi anni si è acceso un ampio dibattito sulla qualità, disponibilità e tempestività dei dati raccolti durante la pandemia. Tra i vari aspetti emersi, vengono di seguito riportate alcune considerazioni sulla qualità del dato.

È noto che, in situazioni di emergenza, i sistemi di sorveglianza epidemiologica di tutti i Paesi presentano limiti inevitabili: dati incompleti, errori di rilevazione, ritardi nella registrazione. Tuttavia, quei dati hanno permesso la produzione di analisi scientifiche solide, i cui risultati non sono stati confutati da evidenze successive.

Con “confutazione” si intende un reale confronto scientifico: ovvero la raccolta di nuovi dati, la loro analisi rigorosa e la pubblicazione di evidenze capaci di smentire, sul piano metodologico e statistico, i risultati.

Le stime prodotte dal Centro FBK-HE sul tempo di generazione, sulla trasmissibilità e sulla severità dell'infezione sono state confermate da numerosi studi nazionali ed internazionali; pur con i limiti tipici della raccolta dati in emergenza, il lavoro svolto si è rivelato scientificamente robusto e affidabile.

Vengono di seguito riportati alcuni elementi della collaborazione con Regione Lombardia. Il Dipartimento del Welfare, già a partire dal 20 febbraio 2020, ha messo a disposizione – in pochi giorni – i dati individuali dei casi, gli stessi poi confluiti nel Sistema di Sorveglianza Integrata dell’ISS, oltre ai dati dettagliati sul tracciamento dei contatti.

Questi ultimi rappresentano una fonte informativa preziosa: consentono di ricostruire dinamiche di contagio e stimare parametri epidemiologici fondamentali, quali:

- periodo di incubazione,
- intervallo seriale,
- tempo di generazione,
- gravità clinica della malattia,
- suscettibilità all’infezione.

Grazie alla struttura e tempestività di questi dati, è stato possibile condurre indagini scientifiche di alto livello, i cui risultati sono stati riconosciuti a livello internazionale. Oltre agli studi svolti nelle prime settimane della pandemia, diversi ulteriori studi hanno permesso di comprendere maggiormente la dinamica di trasmissione di SARS-CoV-2 e la severità clinica del COVID-19 durante la prima ondata.

Complessivamente, durante la prima ondata del 2020, il Centro FBK-HE ha pubblicato 13 articoli scientifici con un Impact Factor cumulativo di 171,6 (media per pubblicazione: 13,2). Questi studi sono stati realizzati in collaborazione con ISS, Regione Lombardia e Provincia Autonoma di Trento.

In merito allo studio sulla probabilità di sviluppare sintomi clinici e malattia critica per età pubblicato su «JAMA Network Open»,²⁶ si sottolinea che è stato inserito dalla rivista «Nature» tra i lavori più influenti dell’intera produzione scientifica del primo anno di pandemia.²⁷ Lo stesso vale per un altro studio realizzato sempre sotto la direzione del Centro FBK-HE e pubblicato su «Science».²⁸ Tale riconoscimento ha preso in considerazione l’intero spettro delle discipline coinvolte nella risposta al COVID-19 – dall’epidemiologia alla virologia, dall’immunologia alla genetica del virus, fino allo sviluppo e alla distribuzione dei vaccini – a conferma della rilevanza trasversale e dell’impatto internazionale dei risultati ottenuti.

Tali risultati sarebbero stati difficilmente ottenibili senza dati sufficientemente accurati e tempestivi.

Solo una maggiore consapevolezza sulla natura dei dati, sulla loro qualità rispetto a quelli disponibili in altri Paesi e sulle analisi scientifiche che hanno reso possibili potrà rafforzare concretamente la capacità di affrontare future emergenze epidemiche. In questo contesto, il Centro FBK-HE ha contribuito a un'analisi a livello europeo su questi temi, riportata di seguito.

Studio pubblicato su «Eurosurveillance».²⁹ Lo studio esamina l'evoluzione delle pratiche di modellizzazione, l'uso dei dati e l'interazione tra scienziati e decisori durante la pandemia da COVID-19 in Europa. Attraverso un sondaggio semiquantitativo condotto tra i modellisti di un consorzio europeo, sono stati analizzati 66 contributi di modellizzazione provenienti da 11 istituzioni in quattro paesi europei.

Inizialmente, la modellizzazione si è concentrata sulla comprensione delle dinamiche epidemiche, mentre successivamente ha valutato l'impatto delle misure non farmaceutiche e delle vaccinazioni.

Secondo lo studio, i dati tradizionali di sorveglianza erano ampiamente disponibili, ma mancavano spesso dati non tradizionali in tempo reale, come quelli sui contatti sociali e comportamentali.

L'interazione bidirezionale con i decisori ha influenzato l'ambito e le raccomandazioni della modellizzazione. Meno della metà degli studi ha condiviso il codice in open access. Lo studio sottolinea la necessità di migliorare la raccolta e la condivisione sostenibile dei dati per affrontare meglio le future emergenze sanitarie.

Note

1 Giacomo Grasselli, Antonio Pesenti, Maurizio Cecconi, *Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy : Early Experience and Forecast During an Emergency Response*, in «JAMA», 323/16, 2020, pp. 1545-1546.

2 Danilo Cereda et al., *The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy*, in «Epidemics», 37, 2021, an 100528.

3 Giorgio Guzzetta et al., *Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020*, in «Eurosurveillance», 25/12, 2020, an pii=2000293.

4 Giacomo Grasselli et al., *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*, in «JAMA», 323/16, 2020, pp. 1574-1581.

5 Flavia Riccardo et al., *Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020*, in «Eurosurveillance», 25/49, 2020, an pii=2000790.

- 6 Giorgio Guzzetta *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*, in «Emerging Infectious Diseases», 27/1, 2021, pp. 267-270.
- 7 Enrico Lavezzo *et al.*, *Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'*, in «Nature», 584, 2020, pp. 425-429; Seth Flaxman *et al.*, *Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe*, in «Nature», 584, 2020, pp. 257-260; Marino Gatto *et al.*, *Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 117/19, pp. 10484-10491.
- 8 Valeria d'Andrea *et al.*, *Spatial spread of COVID-19 during the early pandemic phase in Italy*, in «BMC Infectious Diseases», 24, 2024, an 450.
- 9 The Lancet Editors, *Sustaining containment of COVID-19 in China*, in «The Lancet», 395/10232, 2022, p. 1230.
- 10 Gabriel Scally, Bobbie Jacobson, Kamran Abbasi, *The UK's public health response to covid-19 – Too little, too late, too flawed*, in «The British Medical Journal», 369, 2020, an 1932.
- 11 The New England Journal of Medicine Editors, *Dying in a Leadership Vacuum*, in «The New England Journal of Medicine», 383, 2020, pp. 1479-1480.
- 12 Sabrina Ferigato *et al.*, *The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic*, in «The Lancet», 396/10263, 2020, p. 1636.
- 13 Mariam Claeson, Stefan Hanson, *COVID-19 and the Swedish enigma*, in «The Lancet», 397/10271, 2020, pp. 259-261.
- 14 Jessica T. Davis *et al.*, *Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave*, in «Nature», 600, 2021, pp. 127-132.
- 15 G. Guzzetta *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*,
- 16 Piero Poletti *et al.*, *Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy*, in «JAMA Network Open», 4/3, 2021, an e211085.
- 17 Piero Poletti *et al.*, *Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020*, in «Eurosurveillance», 25/31, 2020, an pii=2001383.
- 18 P. Poletti *et al.*, *Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy*.
- 19 Filippo Trentini *et al.*, *The pressure on healthcare system and intensive care utilization during the COVID-19 outbreak in the Lombardy region: a retrospective observational study on 43,538 hospitalized patients*, in «American Journal of Epidemiology», 191/1, 2022, pp. 137-146.
- 20 Agnese Zardini *et al.*, *A quantitative assessment of epidemiological parameters required to investigate COVID-19 burden*, in «Epidemics», 37, 2021, an 100530, 2021.
- 21 Piero Poletti *et al.*, *Seroprevalence of and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers During the Early COVID-19 Pandemic in Italy*, in «JAMA Network Open», 4/7, 2021, an e2115699.
- 22 Paola Stefanelli *et al.*, *Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of northeastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases: a population-based study*, in «Clinical Microbiology and Infection», 27/4, 2021, pp. 633.e1-633.e7.

23 Mattia Manica *et al.*, *The risk of symptomatic infection during a second COVID-19 wave, in SARS-CoV-2 seropositive individuals*, in «Clinical Infectious Diseases», 74/5, 2022, pp. 893-896.

24 P. Stefanelli *et al.*, *Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of northeastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases*.

25 Andrew T. Levin *et al.*, *Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications*, in «European Journal of Epidemiology», 35, 2020 p. 1123-1138; Robert Verity *et al.*, *Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/6, 2020, pp. 669-677; Qifang Bi *et al.*, *Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/8, pp. 911-919.

26 P. Poletti *et al.*, *Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy*

27 *COVID research: a year of scientific milestones*, in «Nature», 5 May 2021.

28 Juanjuan Zhang *et al.*, *Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China*, in «Science», 368/6498, 2020, pp. 1481-1486.

29 Esther van Kleef *et al.*, *Modelling practices, data provisioning, sharing and dissemination needs for pandemic decision-making: a European survey-based modellers' perspective, 2020 to 2022*, in «Eurosurveillance», 30/42, 2025, an 2500216.

4. Primavera-estate 2020: l'allentamento del lockdown

L'introduzione del lockdown ha verosimilmente consentito di ridurre in modo significativo la trasmissione del virus, portando velocemente l'indice R_t al di sotto della soglia critica di 1.

Durante la primavera del 2020, emersero tre domande fondamentali a cui era necessario dare risposta.

- 1) *Quando si sarebbe iniziato a vedere un calo dei decessi?*
In effetti, mentre le infezioni per data di inizio sintomi diminuivano – a partire da circa metà marzo 2020 – il numero di morti restava elevato. Esiste sempre un ritardo tra il momento dell'infezione e l'eventuale decesso dei casi più gravi. Di conseguenza, anche se i contagi calano, i decessi iniziano a ridursi solo dopo un certo intervallo di tempo. Questo tipo di ritardo temporale è un fenomeno ben documentato in molte epidemie, ma non sempre di immediata comprensione nel dibattito pubblico.
- 2) *Il lockdown avrebbe permesso di eliminare SARS-CoV-2 in Italia?*
Le stime di R_t indicavano valori ben al di sotto di 1. Tuttavia, non era certo che queste misure fossero sufficienti ad azzerare i contagi, come ad esempio riportato dalle dichiarazioni ufficiali relative al lockdown in Cina.
- 3) *Come si sarebbe potuti uscire dal lockdown?*
La natura temporanea del lockdown, dettata dai suoi costi sociali ed economici, imponeva di identificare tempestivamente le condizioni necessarie per una ripartenza in sicurezza. Il mondo intero si è interrogato sui rischi, sia sanitari che economici, legati a eventuali uscite dal lockdown troppo anticipate o troppo permissive.¹ Non c'era nulla

di scontato in quelle decisioni, e anche il Centro FBK-HE si è occupato di questi aspetti, che sono trattati nel resto del capitolo.

4.1. *L'allentamento del lockdown*

L'impatto di diverse strategie di allentamento del lockdown nazionale sulla dinamica epidemica è stato analizzato nell'ambito della collaborazione scientifica con l'ISS. Viene fornita nel seguito una ricostruzione documentata dei fatti, per chiarire il contesto in cui furono sviluppate e presentate le analisi.

3 aprile 2020: la proposta di una riapertura graduale

Il 3 aprile 2020 furono presentati al CTS i risultati di una prima analisi, basata su un modello matematico preliminare. Le simulazioni suggerivano la possibilità di iniziare una riapertura graduale già dal 15 aprile, sulla base di tre presupposti:

- ridurre il lavoro in presenza al 50%, promuovendo lo smart working e stabilendo priorità tra i settori;
- limitare la trasmissione nella comunità al 30% rispetto alla situazione pre-lockdown;
- proteggere attivamente la popolazione over 60, particolarmente vulnerabile.

Di seguito è riportata la slide conclusiva della presentazione al CTS, la cui forma è stata leggermente rivista senza modificarne il contenuto. Come fatto in precedenza – ad esempio sulle simulazioni per il Piano di Contingenza COVID-19 e sulle analisi relative alla prima ondata – si sottolinea che ampio spazio è dedicato alla discussione delle limitazioni delle analisi, come richiede ogni approccio scientifico rigoroso.

Conclusioni – CTS, 3 aprile 2020

Allentamento del lockdown possibile dal 15 aprile con:

- Lavoro in presenza ridotto al 50% (smart working, priorità settoriali)
- Trasmissione comunitaria ridotta al 30%
- Protezione mirata degli over 60

Nota: il modello è preliminare; alcuni parametri (come reporting e severità) richiedono stime più accurate.

Limitazioni. Il modello non tiene conto dell'efficacia di misure aggiuntive quali:

- Tracciamento dei contatti (livello di implementazione incerto)
- App di prossimità (impatto da valutare)
- Mascherine per tutti (per ridurre la trasmissione asintomatica/pre-sintomatica)
- Riorganizzazione dei luoghi di lavoro (DPI, distanziamento)
- Lockdown locali in aree ad alta trasmissione

9 aprile 2020: conferma e approfondimento

Il 9 aprile 2020 fu confermata nel CTS la fattibilità di un allentamento graduale, sottolineando ancora una volta la necessità di limitare la trasmissione comunitaria e proteggere le fasce più a rischio, in particolare gli anziani. Nel seguito è riportata la slide conclusiva di quella presentazione, dove è stata leggermente migliorata la forma senza alterarne il contenuto.

Conclusioni – CTS, 9 aprile 2020

Addetti per settore (attivi e in telelavoro):

- Commercio: 3,2 milioni (54,9% attivi + 13% in telelavoro)
- Manifatturiero: 4,3 milioni (38,5% attivi + 9% in telelavoro)
- Edilizia: 1,3 milioni (39,1% attivi + 9% in telelavoro)

Osservazioni:

- La riapertura di manifatturiero, edilizia e commercio dovrebbe comportare un aumento limitato di lavoratori attivi, in settori considerati a basso rischio.
- I comparti ad alto rischio (come la sanità) sono già operativi.
- Resta essenziale contenere la trasmissione nella comunità e proteggere gli over 60.
- Va valutato l'impatto della riapertura su trasporti e mobilità generale.
- Esistono rilevanti differenze geografiche da tenere in considerazione.

Anche questo modello è indicativo e non considera l'efficacia di misure complementari come:

- Tracciamento dei contatti
- App di prossimità
- Mascherine universali
- Riorganizzazione dei luoghi di lavoro
- Lockdown locali in zone a rischio

22 aprile 2020: il documento ufficiale con le raccomandazioni del CTS

Il 22 aprile 2020 furono presentati al CTS i risultati finali dell'analisi di scenario.² Quel documento è pubblico e facilmente consultabile online. Per ciascuno degli scenari di riapertura considerati, il documento riporta le stime del valore atteso del numero di riproduzione Rt (Tabella 2) e i principali indicatori di impatto clinico. Tra questi, sono mostrati il numero totale atteso di casi critici – ossia pazienti con necessità di trattamento in terapia intensiva – proiettati fino al 31 dicembre 2020 (Tabella 2) e l'incidenza al picco di casi critici (si veda documento originale).³

Scenario	% lavoratori rientranti					% contatti sociali						Numero di riproduzione	Ricoveri totali in T.I. al 31/12
	Manifattura	Edile	Commercio	Ristorazione/alloggio	Età limite lavoratori	Telelavoro	Chiusura scuole	Tempo libero	Trasporti	Altri non lavorativi	Età limite popolazione		
A	100	100	100	100	-	NO	NO	100	100	100	-	2.25 (2.06-2.44)	430866 (395474-459731)
B	100	100	100	100	-	NO	SI	100	100	100	-	1.86 (1.66-1.97)	397472 (354918-431715)
C	100	100	100	100	-	SI	SI	100	100	100	-	1.69 (1.54-1.83)	365198 (314541-405400)
1	0	0	0	0	-	SI	NO	10	10	10	-	1.33 (1.22-1.44)	48548 (26141-68815)
2	0	0	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.67 (0.61-0.72)	372 (296-475)
3	100	0	0	0	50	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.73)	389 (295-506)
4	100	0	0	0	55	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.74)	388 (305-513)
5	100	0	0	0	60	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.74)	387 (308-513)
6	100	0	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.63-0.74)	389 (309-504)

(segue)

Scenario	% lavoratori rientranti					% contatti sociali					Età limite popolazione	Numero di riproduzione	Ricoveri totali in T.I. al 31/12
	Manifattura	Edile	Commercio	Ristorazione/alloggio	Età limite lavoratori	Telelavoro	Chiusura scuole	Tempo libero	Trasporti	Altri non lavorativi			
7	0	100	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.67 (0.62-0.73)	374 (299-487)
8	0	100	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.73)	372 (306-496)
9	0	100	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.73)	387 (304-501)
10	0	100	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.68 (0.62-0.73)	381 (306-500)
11	100	100	0	0	50	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.74)	405 (309-508)
12	100	100	0	0	55	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	396 (308-524)
13	100	100	0	0	60	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	403 (314-529)
14	100	100	0	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	411 (323-536)
15	100	100	100	0	50	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.74)	406 (316-516)
16	100	100	100	0	55	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	404 (312-531)
17	100	100	100	0	60	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	405 (313-536)
18	100	100	100	0	-	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.64-0.75)	407 (313-544)
19	100	100	100	100	50	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	397 (311-536)
20	100	100	100	100	55	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.63-0.75)	402 (317-543)
21	100	100	100	100	60	SI	SI	10	10	10	-	0.69 (0.64-0.75)	409 (317-534)
22	100	100	100	100	-	SI	SI	10	10	10	-	0.7 (0.64-0.75)	417 (322-544)
23	100	100	100	0	50	SI	SI	10	100	20	60	1.01 (0.92-1.09)	1247 (529-5905)

(segue)

Scenario	% lavoratori rientranti					% contatti sociali						Numero di riproduzione	Ricoveri totali in T.I. al 31/12
	Manifattura	Edile	Commercio	Ristorazione/alloggio	Età limite lavoratori	Telelavoro	Chiusura scuole	Tempo libero	Trasporti	Altri non lavorativi	Età limite popolazione		
24	100	100	100	0	55	SI	SI	10	100	20	60	1.01 (0.93-1.1)	1367 (559-6876)
25	100	100	100	0	60	SI	SI	10	100	20	60	1.01 (0.93-1.1)	1415 (551-7370)
26	100	100	100	0	-	SI	SI	10	100	20	60	1.02 (0.93-1.1)	1460 (559-7876)
27	100	100	100	0	50	SI	SI	10	100	20	65	1.04 (0.95-1.12)	1916 (618-11804)
28	100	100	100	0	55	SI	SI	10	100	20	65	1.04 (0.96-1.13)	2200 (652-13634)
29	100	100	100	0	60	SI	SI	10	100	20	65	1.05 (0.96-1.13)	2291 (668-14499)
30	100	100	100	0	-	SI	SI	10	100	20	65	1.05 (0.96-1.14)	2465 (718-15789)
31	100	100	100	0	50	SI	SI	10	100	20	70	1.07 (0.98-1.16)	3830 (850-24772)
32	100	100	100	0	55	SI	SI	10	100	20	70	1.07 (0.98-1.16)	4273 (905-28343)
33	100	100	100	0	60	SI	SI	10	100	20	70	1.08 (0.99-1.17)	4580 (912-29563)
34	100	100	100	0	-	SI	SI	10	100	20	70	1.08 (0.99-1.17)	5064 (970-31973)
35	100	100	100	100	50	SI	SI	34	100	20	60	1.06 (0.98-1.15)	3011 (758-19447)
36	100	100	100	100	55	SI	SI	34	100	20	60	1.07 (0.98-1.16)	3505 (823-22917)
37	100	100	100	100	60	SI	SI	34	100	20	60	1.07 (0.98-1.16)	3717 (806-23836)

(segue)

Scenario	% lavoratori rientranti					% contatti sociali						Numero di riproduzione	Ricoveri totali in T.I. al 31/12
	Manifattura	Edile	Commercio	Ristorazione/alloggio	Età limite lavoratori	Telelavoro	Chiusura scuole	Tempo libero	Trasporti	Altri non lavorativi	Età limite popolazione		
38	100	100	100	100	-	SI	SI	34	100	20	60	1.08 (0.99-1.17)	4004 (839-25676)
39	100	100	100	100	50	SI	SI	34	100	20	65	1.1 (1.01-1.19)	5968 (1043-34655)
40	100	100	100	100	55	SI	SI	34	100	20	65	1.1 (1.01-1.2)	7079 (1139-39021)
41	100	100	100	100	60	SI	SI	34	100	20	65	1.11 (1.02-1.2)	7581 (1181-41287)
42	100	100	100	100	-	SI	SI	34	100	20	65	1.11 (1.02-1.2)	8510 (1261-43761)
43	100	100	100	100	50	SI	SI	34	100	20	70	1.13 (1.04-1.22)	13284 (1792-60526)
44	100	100	100	100	55	SI	SI	34	100	20	70	1.14 (1.04-1.23)	15691 (2085-65144)
45	100	100	100	100	60	SI	SI	34	100	20	70	1.14 (1.05-1.24)	16927 (2086-67621)
46	100	100	100	100	-	SI	SI	34	100	20	70	1.14 (1.05-1.24)	18499 (2259-71022)

Tabella 2. *Numero di riproduzione stimato, numero di casi critici con necessità di cure intensive (totali, fino al 31 dicembre 2020) in relazione a diversi scenari di riapertura del mondo del lavoro, della scuola e di altri contesti sociali, assumendo suscettibilità all'infezione variabile con l'età.⁴ Sono riportati valore atteso e intervalli di predizione al 95%. Nota: con il termine "Ricoveri totali in terapia intensiva (T.I.)" si fa riferimento ai pazienti che avrebbero bisogno di cure intensive, indipendentemente dal fatto che ci siano le risorse per ricoverarli. Fonte: Adattato da documento sulle riaperture.⁵*

Le analisi condotte, entro i limiti dei dati disponibili e delle assunzioni modellistiche del momento, suggerivano che alcune forme di riapertura fossero compatibili con il controllo epidemico; invece, un ritorno generalizzato ai livelli di interazione pre-pandemici non lo era. La Tabella 2 mostra che nella quasi totalità degli scenari – anche con riaperture consistenti nel mondo del lavoro e nei contatti sociali – R_t sarebbe rimasto sotto o appena sopra 1.

In particolare, gli scenari caratterizzati da riaperture parziali e mantenimento delle misure di mitigazione indicavano una pressione sulle terapie intensive compatibile con la capacità del sistema sanitario per periodi prolungati. In questi scenari di riapertura parziali, la massima occupazione di posti in terapia intensiva era di circa un migliaio e il numero cumulativo di casi critici era dell'ordine di alcune migliaia entro il 31 dicembre 2020.

Gli unici scenari risultati incompatibili con una riapertura in condizioni di relativa sicurezza erano quelli che assumevano un ritorno completo ai livelli di interazione sociale pre-pandemici, che non coincideva semplicemente con la riapertura delle attività produttive sospese durante il lockdown. L'interazione sociale pre-pandemica includeva infatti trasporti pubblici affollati, eventi di massa (sportivi, culturali o ricreativi), celebrazioni private, lavoro in presenza su larga scala, la riapertura totale delle scuole e molte altre situazioni analoghe.

Le analisi ex ante precedentemente descritte sono confluite in uno studio scientifico realizzato in collaborazione con l'ISS e l'INAIL (Dipartimento di Medicina, Epidemiologia e Igiene del Lavoro e Ambientale). Una sintesi del lavoro è riportata nel seguito.

Studio pubblicato sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America».⁶ L'articolo analizza la strategia di allentamento del lockdown in Italia, utilizzando un modello matematico per valutare l'impatto sanitario delle diverse strategie di riapertura. Dopo il lockdown nazionale dell'11 marzo 2020, il governo italiano ha gradualmente permesso la ripresa delle attività economiche e sociali dal 4 maggio, mantenendo chiuse le scuole fino alla fine dell'anno scolastico. Il modello utilizzato è un modello SIR (Suscettibile-Infettivo-Rimosso) strutturato per età, calibrato sui dati delle ammissioni ospedaliere giornaliere con diagnosi di COVID-19.

I risultati mostrano che la strategia adottata ha probabilmente permesso di mantenere il numero di riproduzione R_t vicino a uno fino alla fine di settembre, con differenze regionali marginali. La riapertura dei luoghi di lavoro in

settori industriali selezionati ha avuto probabilmente un impatto contenuto sulla trasmissibilità.

La riapertura dei livelli educativi fino alle scuole secondarie avrebbe probabilmente influenzato marginalmente la trasmissibilità di SARS-CoV-2, mentre l'inclusione delle scuole superiori avrebbe potuto comportare un impatto significativo sul sistema sanitario. Anticipare la fine del lockdown tornando a livelli di contatti sociali pre-pandemia avrebbe probabilmente comportato un aumento sproporzionato dell'incidenza delle ospedalizzazioni.

Le proiezioni per l'autunno suggerivano la possibilità di una seconda ondata associata alla riapertura delle scuole, data la ripresa quasi completa dei contatti sociali e un'incidenza relativamente alta nella comunità. Lo studio sottolineava l'importanza di mantenere il lavoro da remoto per i settori che lo consentono e di evitare un ritorno completo ai livelli di contatto pre-pandemia, anche in presenza di significative riduzioni dei tassi di trasmissione.

Questi risultati sono coerenti con quelli di una review,⁷ basata sull'analisi di 43 articoli scientifici, in cui si evidenzia che le strategie di allentamento del lockdown devono garantire che le condizioni epidemiologiche siano costantemente monitorate e rispettate, mantenendo la diffusione di SARS-CoV-2 al di sotto delle soglie di sicurezza.

Inoltre, la review suggerisce che per rendere possibile un allentamento del lockdown in modo controllato, è indispensabile disporre di strategie efficaci di test, tracciamento dei contatti e isolamento dei casi. Infine, il mantenimento delle misure di distanziamento sociale resta una strategia di mitigazione centrale, i cui benefici sono risultati apprezzabili durante le fasi precedenti della pandemia.

4.2. *Valutazione del documento sulle riaperture – 22 aprile 2020*

Sorge il quesito se le analisi condotte possano aver condotto a una sovrastima dei rischi.

Come riportato sopra, le analisi condotte sono state validate scientificamente e pubblicate sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America».⁸ In ambito scientifico, ciò implica che un'eventuale confutazione dei risultati debba basarsi sulla raccolta di nuovi dati, sulla loro analisi rigorosa e sulla pubblicazione di evidenze capaci di smentire, sul piano metodologico e statistico, le conclusioni raggiunte.

Per quanto noto, non risultano pubblicate confutazioni basate su nuove evidenze o su analisi metodologicamente alternative di pari livello. Nel dibattito scientifico, le critiche sono rilevanti nella misura in cui si fondano su nuove evidenze, analisi rigorose e argomentazioni metodologicamente motivate.

Nei paragrafi che seguono viene presentato un approfondimento del documento sulle riaperture. Va innanzitutto considerato che, fino alla fine del 2020, i livelli di contatto sociale non sono tornati a quelli pre-pandemici. Di conseguenza, non è possibile verificare retrospettivamente gli scenari che ipotizzavano una riapertura completa.

Tuttavia, si possono fare due operazioni:

- 1) valutare la qualità degli scenari che più si avvicinano alle misure effettivamente adottate dal governo, almeno su un periodo limitato di tempo;
- 2) elaborare alcune considerazioni su ciò che avrebbe potuto accadere in caso di riapertura totale.

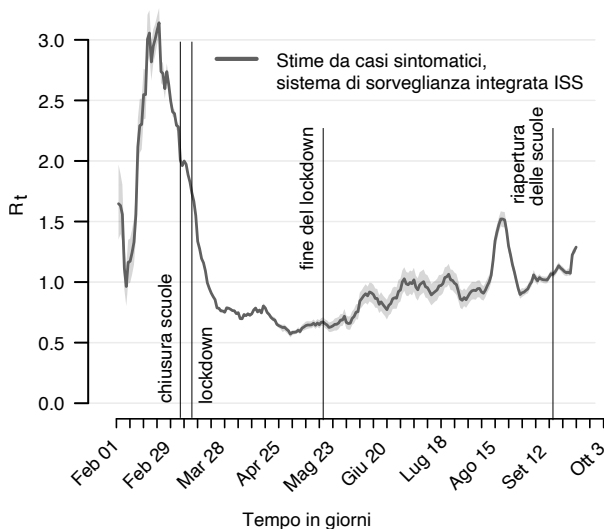


Figura 7. R_t medio stimato dai dati del sistema di sorveglianza integrata dell'ISS (linea nera) e intervallo di credibilità (area grigia) per il periodo che va da inizio epidemia fino alla riapertura delle scuole a settembre 2020. Fonte: adattato da pubblicazione sui «*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*».⁹

Relativamente alla prima domanda, si osserva che nell'articolo pubblicato sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America»,¹⁰ sono stati confrontati gli scenari di riaperture parziali con l'andamento reale di R_t (si veda Figura 7). I risultati mostrano che:

- A fine marzo 2020, R_t era sceso a circa 0,7.
- Dopo le prime riaperture, R_t è risalito stabilmente intorno a 1, fino a metà agosto.
- Questo comportamento era perfettamente compatibile con gli scenari di riaperture parziali modellizzati e riportati in Tabella 2, escludendo quelli che assumevano riaperture totali.
- È stato inoltre realizzato un nuovo scenario, sempre discusso nel lavoro pubblicato sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», che simulava nel dettaglio le misure effettivamente adottate dal governo. Anche in quel caso, le stime del modello risultavano coerenti con l'evoluzione osservata di R_t .

Tutto questo suggerisce che gli scenari di riapertura parziale erano in linea con quello che sarebbe poi successo a seguito delle riaperture – parziali anch'esse – operate dal Governo.

Questa analisi è valida fino agli inizi di agosto 2020; da quel momento in poi, le riaperture sono state più ampie rispetto a quanto previsto negli scenari di riaperture parziali riportati in Tabella 2.

Relativamente alla seconda domanda, nel seguito vengono riportate alcune considerazioni sul potenziale andamento dell'epidemia in caso di riapertura totale.

Un caso emblematico: aumento di R_t ad agosto 2020

A metà agosto 2020, R_t registrò un incremento fino a circa 1,5 (si veda Figura 7).

L'aumento osservato è temporalmente compatibile con il periodo di maggiore mobilità turistica e aggregazione sociale tipico della stagione estiva. In particolare, in quel periodo alcune attività di intrattenimento, come le discoteche, furono riaperte. L'attività delle discoteche fu rapidamente sospesa dal Governo centrale con l'ordinanza del 16 agosto 2020, a seguito della comparsa di numerosi focolai.

Entro la fine del mese, R_t tornò intorno a 1. I dati suggeriscono che anche una riapertura limitata delle attività sociali che comporti un aumento

significativo dei contatti ravvicinati e della mobilità della popolazione può determinare un incremento di R_t di circa 0,5.

Una ripresa completa dei contatti sociali risultava, alla luce delle stime disponibili in quel periodo, difficilmente compatibile con una gestione controllata della pandemia.

Considerazioni sull'impatto della seconda ondata

Un ulteriore elemento rilevante è che, nell'autunno del 2020, l'indice R_t raggiunse valori molto elevati, prossimi a 2 in alcune regioni. Durante la seconda ondata pandemica (da ottobre 2020 a fine gennaio 2021), circa 50.000 persone persero la vita a causa del COVID-19 in Italia. Questi eventi si verificarono in un contesto in cui non si era ancora tornati ai livelli di socialità pre-pandemici.

Ritenere sostenibile dal punto di vista epidemiologico un ritorno completo alla normalità già a maggio 2020, con livelli di contatto pari a quelli precedenti alla pandemia, implica assumere che una simile scelta non avrebbe avuto conseguenze significative sulla salute pubblica.

Tuttavia, alla luce delle evidenze disponibili, non è possibile escludere l'ipotesi alternativa secondo cui una ripresa anticipata dei contatti sociali avrebbe potuto anticipare i decessi osservati in seguito e generare una pressione proporzionale sulle strutture di terapia intensiva.

Un semplice esercizio di ordine quantitativo

Durante la prima ondata della pandemia, da gennaio a giugno 2020, l'Italia ha registrato circa 34.000 decessi causati dal COVID-19.

Secondo le stime dell'ISTAT, basate su indagini sierologiche, in quel periodo si era infettato circa il 2,5% della popolazione da zero anni in su, con una concentrazione di gran lunga prevalente nelle regioni del Nord.¹¹

Secondo le stime prodotte dal Centro FBK-HE, la percentuale di persone che si erano infettate era stata leggermente maggiore, compresa tra il 4% e 5%.¹²

Da questi dati si può ricavare un tasso di mortalità per infezione (IFR) compreso approssimativamente tra 1,1% e 2,3%, coerente con le stime del Centro FBK-HE pubblicate su «Eurosurveillances».¹³

Una domanda naturale è: quante persone si sarebbero infettate se l'epidemia fosse ripartita senza restrizioni, ad esempio tornando ai livelli di contatto sociali pre-pandemici, con un R_0 compreso tra 2 e 3? Consideran-

do che l'immunità nella popolazione era minima, secondo la modellistica matematica è improbabile che la quota di infetti sarebbe stata inferiore al 30%.

Nell'ipotesi di un tasso di attacco al 30% e mantenendo lo stesso tasso di letalità della prima ondata, il numero di decessi attesi sarebbe stato compreso all'incirca tra 200.000 e 400.000. In questa situazione, la pressione sulle strutture di terapia intensiva avrebbe verosimilmente superato ogni capacità di risposta del sistema sanitario.

Il confronto con le stime riportate nella Tabella 2 dovrebbe suggerire come quelle stime iniziali fossero numericamente consistenti con i parametri epidemiologici poi effettivamente osservati sul campo, confermando la solidità del quadro dei rischi prospettato al CTS.

Considerazioni sulla stagionalità del virus SARS-CoV-2

È stato talvolta detto che le analisi sintetizzate in Tabella 2 non considerano l'effetto della stagionalità del virus, ovvero l'idea che la trasmissibilità di SARS-CoV-2 si riduca spontaneamente durante l'estate. Tuttavia, le evidenze disponibili non supportano l'esistenza di un effetto marcato della stagionalità sulla trasmissione di SARS-CoV-2.

La temperatura può avere un effetto diretto debole sulla trasmissibilità del virus, mentre il suo impatto indiretto è più marcato, poiché influenza i comportamenti: in estate si trascorre più tempo all'aperto e le scuole sono chiuse, mentre in inverno aumentano i contatti al chiuso – quest'ultimo aspetto è stato preso in considerazione nell'analisi condotta.

Tuttavia, SARS-CoV-2 si è dimostrato altamente trasmissibile anche durante la stagione estiva, a indicare che il clima da solo non determina la diffusione del virus.

Un esempio è l'ondata estiva del 2021, dovuta alla variante Delta: contenuta grazie all'elevata copertura vaccinale e alla limitata evasione immunitaria, ma comunque ben evidente in termini di numero di infezioni accertate. Secondo un'analisi condotta in collaborazione con l'ISS, quella recrudescenza fu in parte favorita anche da eventi che aumentarono temporaneamente le occasioni di contatto, come i Campionati Europei di calcio.

Studio pubblicato su «Epidemiology and Infection».¹⁴ Questo articolo analizza l'epidemiologia di SARS-CoV-2 in Italia durante il campionato EURO2020, tenutosi tra giugno e luglio 2021. L'evento ha suscitato un

crescente interesse mediatico e popolare, culminato in grandi celebrazioni spontanee in tutto il paese dopo la vittoria della squadra italiana.

Lo studio ha utilizzato dati del sistema di sorveglianza nazionale per valutare come l'epidemiologia del virus sia cambiata durante questo periodo e per descrivere i casi e i cluster legati all'evento.

I risultati mostrano un aumento diffuso della trasmissione e del numero di casi, principalmente tra i giovani maschi, senza però collegamenti diretti con la partecipazione agli stadi. La copertura vaccinale tra i casi legati a EURO2020 era inferiore rispetto alla popolazione generale.

L'aumento della trasmissione è stato attribuito principalmente a raduni informali al di fuori degli stadi, dove le misure di controllo delle infezioni erano rigorose. Questi raduni, difficili da controllare, si sono verificati in tutto il paese.

L'analisi retrospettiva ha identificato 344 nuovi casi di infezione da SARS-CoV-2 con conferma di esposizioni legate agli eventi di EURO2020, principalmente in Lazio. La maggior parte dei casi era non vaccinata o parzialmente vaccinata. Inoltre, sei eventi di cluster sono stati identificati in quattro regioni diverse, associati ad aggregazioni in contesti privati o pubblici.

In conclusione, sebbene le misure di sicurezza negli stadi abbiano limitato la trasmissione, le celebrazioni informali potrebbero aver contribuito all'aumento dei casi.

Mentre la recrudescenza estiva del 2021 fu in parte controllata dalla vaccinazione, l'estate 2022 mostrò come la capacità di evasione immunitaria di nuove varianti potesse generare grandi ondate in assenza di misure restrittive.

Pur avendo avuto un impatto clinico complessivamente contenuto – grazie alla protezione diffusa contro gli esiti gravi, acquisita tramite vaccinazione e infezione naturale – la variante Omicron BA.5 mostrò una marcata capacità di evasione immunologica. Questa caratteristica contribuì a una forte crescita dei casi, con più di 100.000 nuovi casi giornalieri notificati in Italia nell'estate del 2022. In quel periodo non erano più in vigore restrizioni, a seguito della dichiarazione di fine dello stato di emergenza nazionale del 31 marzo 2022.

L'assenza di una marcata stagionalità non è una peculiarità di SARS-CoV-2. Anche la pandemia influenzale da virus H1N1 del 2009 mostrò una dinamica di trasmissione non strettamente legata ai consueti cicli stagionali.

L'andamento osservato fu sostanzialmente diverso da quello dell'influenza stagionale, che tende a raggiungere il picco tra gennaio e febbraio,

durante i mesi invernali. Al contrario, la diffusione di H1N1 accelerò rapidamente a partire da settembre 2009, in concomitanza con la riapertura delle scuole, e raggiunse il picco di trasmissione all'inizio di novembre, ossia nel periodo in cui l'influenza stagionale normalmente inizia appena a manifestarsi.

In sintesi, le evidenze disponibili indicano che SARS-CoV-2 non segue un ciclo stagionale marcato; la trasmissione è guidata principalmente da comportamento sociale, copertura vaccinale, varianti e misure di controllo.

Conclusioni

Queste analisi retrospettive suggeriscono che gli scenari contenuti nel documento sulle riaperture hanno fornito una valutazione sufficientemente coerente del rischio associato a riaperture parziali, come quelle poi operate dal Governo, o totali, con ritorno dei contatti sociali a livelli pre-pandemici.

È tuttavia fondamentale non confondere questa coerenza con una capacità predittiva degli scenari: la corrispondenza osservata supporta esclusivamente la validità delle assunzioni circa il probabile impatto che i diversi gradi di riapertura avrebbero avuto sulla diffusione del virus.

4.3. Lezioni apprese

Come discusso nei capitoli precedenti, il Centro FBK-HE ha privilegiato l'analisi di scenario e le valutazioni del rischio, data l'assenza di metodologie ritenute sufficientemente affidabili per produrre previsioni puntuali con un livello di incertezza contenuto e su orizzonti temporali utili alla sanità pubblica (si veda l'Appendice per i dettagli). In contesti ad alto rischio per la salute pubblica, la stabilità e l'affidabilità delle previsioni sono determinanti; previsioni occasionali o instabili possono avere un valore limitato per le decisioni operative. Tale impostazione è stata ulteriormente confermata dalla complessità del quadro epidemiologico durante le fasi di allentamento del lockdown.

A posteriori, l'impostazione adottata appare adeguata: valutazioni retrospettive sui metodi di previsione utilizzati in Europa e negli Stati Uniti hanno evidenziato performance accettabili su orizzonti fino a due settimane.¹⁵

In particolare, l'analisi di Chharia e colleghi sui modelli previsionali utilizzati negli Stati Uniti (*Accuracy of US CDC COVID-19 forecasting models*) evidenzia che

il confronto rivela che circa due terzi dei modelli non riescono a superare le prestazioni di un semplice scenario statico, e un terzo non supera una semplice previsione basata sul trend lineare. Un confronto tra i modelli effettuato ondata per ondata ha rivelato che nessun approccio di modellazione è risultato superiore agli altri, inclusi i modelli ensemble; inoltre, gli errori di modellazione sono aumentati nel tempo durante il corso della pandemia.¹⁶

Il Centro FBK-HE ha sempre condotto analisi di scenario, valutazioni del rischio e sviluppato strumenti di supporto decisionale. Pur non fornendo soluzioni definitive in contesti di grande incertezza, questi strumenti permettono di analizzare criticamente i problemi e supportare le decisioni basandosi sulle evidenze disponibili.

Sotto il profilo della salute pubblica, lo studio pubblicato sui «*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*»¹⁷ ha fornito una dettagliata analisi retrospettiva della strategia di allentamento del lockdown in Italia dopo la prima ondata di COVID-19.

I risultati mostravano che la riapertura graduale delle attività produttive tra il 4 e il 18 maggio 2020, mantenendo le scuole chiuse fino a settembre, ha probabilmente consentito di mantenere l'indice R_t vicino all'unità. Di conseguenza, l'incidenza di casi è stata relativamente contenuta in estate. Sempre secondo le simulazioni, anticipare la fine del lockdown anche solo di due settimane avrebbe potuto comportare un forte aumento delle ospedalizzazioni e dei ricoveri in terapia intensiva, con incrementi dal doppio fino a oltre sei volte rispetto alla realtà osservata.

Sempre secondo le simulazioni, l'apertura delle scuole fino al livello secondario avrebbe avuto effetti marginali sull'andamento dell'epidemia, se realizzata in primavera. Invece, l'inclusione delle scuole superiori avrebbe potuto determinare un forte aggravio del carico sanitario.

L'analisi regionale evidenziava differenze di impatto legate non tanto a variazioni di trasmissibilità, quanto alle condizioni epidemiologiche iniziali e alla quota di popolazione immune.

Le conclusioni principali evidenziano che il successo di una strategia di riapertura dipende da due condizioni fondamentali: un R_t iniziale sufficientemente basso, che consenta margini di crescita senza superare la

soglia critica, e una prevalenza contenuta, in grado di limitare l'impatto immediato sul sistema sanitario.

Il rispetto di tali condizioni, unitamente a comportamenti individuali responsabili, misure di protezione nei luoghi di lavoro, diffusione dello smart working e potenziamento delle attività di tracciamento e isolamento, ha probabilmente permesso di mantenere temporaneamente sotto controllo la trasmissione. Tuttavia, secondo le simulazioni, un ritorno prematuro ai livelli di contatto pre-pandemici avrebbe comportato un rapido aumento della pressione sul sistema sanitario.

In sintesi, lo studio mostra come tempi e modalità di riapertura siano determinanti per bilanciare la sicurezza sanitaria e la ripresa socioeconomica, sottolineando la necessità di estrema cautela in presenza di incidenze elevate.

4.4. *Studi complementari*

Nello stesso periodo, il Centro FBK-HE ha condotto analisi sulla diffusione di SARS-CoV-2 in altri contesti geografici. Pur non avendo un'immediata ricaduta sulla situazione nazionale, tali ricerche offrono spunti preziosi e informazioni complementari che arricchiscono la comprensione globale delle dinamiche epidemiche.

Questi lavori supportano, infatti, l'ipotesi adottata nel documento sulle riaperture circa la minore suscettibilità all'infezione di bambini e ragazzi rispetto agli adulti. Inoltre, evidenziano come riflessioni sull'allentamento del lockdown analoghe a quelle formulate per l'Italia siano state prodotte anche per altri contesti, come gli Stati Uniti. Infine, emerge quanto sia necessaria un'estrema cautela nell'estrapolare risultati epidemiologici tra contesti sociali differenti: emblematico, in tal senso, è il confronto con l'Etiopia.

Studio pubblicato su «Science».¹⁸ Questo articolo esamina come i cambiamenti nella dinamica dei contatti sociali possano aver influenzato la dinamica dell'epidemia da COVID-19 in Cina, concentrandosi su Wuhan e Shanghai.

L'epidemia da COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, è iniziata a Wuhan nel dicembre 2019 e si è rapidamente diffusa a livello globale. In risposta, la Cina ha implementato misure di contenimento rigorose e restrizioni sui movimenti, che hanno portato a una riduzione significativa dei contatti giornalieri, limitandoli principalmente all'ambito domestico.

Lo studio ha raccolto dati sui contatti durante l'epidemia e ha stimato le differenze di suscettibilità all'infezione tra diverse fasce d'età utilizzando dati di tracciamento dei contatti dalla provincia di Hunan.

I risultati indicano che i bambini di età compresa tra 0 e 14 anni erano probabilmente meno suscettibili all'infezione rispetto agli adulti di età compresa tra 15 e 64 anni, mentre gli individui di età superiore ai 65 anni erano probabilmente più suscettibili.

Utilizzando un modello matematico di trasmissione della malattia, lo studio ha valutato l'impatto del distanziamento sociale e della chiusura delle scuole sulla trasmissione di SARS-CoV-2. I risultati suggeriscono che il solo distanziamento sociale, come implementato in Cina, potrebbe essere stato sufficiente a controllare la diffusione del virus. Sebbene la chiusura proattiva delle scuole non sia probabilmente sufficiente a interrompere la trasmissione da sola, lo studio suggerisce che la chiusura delle scuole potrebbe ridurre l'incidenza di picco del 40-60% e ritardare l'epidemia.

In sintesi, le misure di distanziamento sociale hanno portato a una marcata riduzione dei contatti giornalieri, contribuendo probabilmente a controllare l'epidemia da COVID-19 in Cina. Tuttavia, per un controllo a lungo termine, sarebbero state necessarie strategie più mirate, inclusi test su larga scala e tracciamento dei contatti.

Studio pubblicato su «PLoS Computational Biology».¹⁹ Questo articolo esamina l'epidemia da COVID-19 nella provincia di Sichuan, Cina, e l'impatto delle misure di intervento adottate. L'epidemia è iniziata a gennaio 2020 con l'importazione di casi da Wuhan/Hubei e ha portato a 539 casi confermati. L'analisi si basa su dati di pazienti con conferma di laboratorio tra il 21 gennaio e il 16 marzo 2020.

Utilizzando un approccio bayesiano, è stato stimato il numero di riproduzione di base R_0 a 2,4, indicando che ogni caso ha generato in media 2,4 casi secondari durante la fase di crescita esponenziale iniziale. Dopo la dichiarazione di emergenza sanitaria pubblica il 24 gennaio, il numero di riproduzione giornaliero è sceso sotto la soglia epidemica, supportando l'efficacia delle misure di controllo.

Le misure adottate includevano la chiusura delle scuole, la sospensione di eventi pubblici e il monitoraggio della temperatura nei luoghi pubblici. È stato stimato che, se le misure fossero state adottate quattro settimane più tardi, l'epidemia sarebbe durata probabilmente 49 giorni in più in media, causando oltre 9.000 casi aggiuntivi in media. L'analisi evidenzia l'importanza di una risposta rapida e di un sistema di sorveglianza adeguato a contenere efficacemente la trasmissione del virus.

L'articolo analizza anche la distribuzione per età e gravità dei casi, rilevando una minore incidenza tra i giovani sotto i 20 anni e una maggiore gravità

tra gli anziani. La proporzione di casi maschili era leggermente superiore, specialmente tra i casi importati.

In conclusione, le strategie di controllo e la consapevolezza della popolazione potrebbero aver contribuito ad interrompere la trasmissione del virus e prevenire il sovraccarico del sistema sanitario. Tuttavia, la pandemia da COVID-19 non era ancora sotto controllo a livello globale e il futuro sarebbe dipeso dall'efficacia delle strategie di controllo e dal comportamento individuale.

Studio pubblicato su «Nature Human Behaviour».²⁰ Questo articolo analizza l'impatto delle misure di test, tracciamento dei contatti e quarantena domestica sulla gestione delle seconde ondate di COVID-19. È stato sviluppato un modello ad agenti per simulare la trasmissione di SARS-CoV-2 nell'area metropolitana di Boston, integrando dati di mobilità con dati demografici e censuari.

I risultati indicano che, dopo un periodo di marcato distanziamento sociale, un sistema di risposta robusto basato su test migliorati e tracciamento dei contatti potrebbe svolgere un ruolo importante nel rilassare le misure di distanziamento sociale, mantenendo l'impatto della malattia entro la capacità del sistema sanitario.

Il modello suggerisce che, senza interventi, l'epidemia da COVID-19 avrebbe potuto sopraffare il sistema sanitario, con un picco di incidenza giornaliera di 25,2 nuovi casi per 1.000 persone in media. Tuttavia, scenari di mitigazione che includono il tracciamento dei contatti e la quarantena domestica suggeriscono una possibile riduzione della trasmissione del virus.

In particolare, l'articolo esplora due scenari: uno in cui le misure di distanziamento sociale vengono allentate senza ulteriori interventi, e un altro in cui vengono accompagnate da un tracciamento dei contatti migliorato. Quest'ultimo scenario, con il 40% dei contatti tracciati, suggerisce una probabile riduzione della curva epidemica, mantenendo la domanda di ospedalizzazione e terapia intensiva a livelli gestibili.

In conclusione, sebbene il tracciamento dei contatti e la quarantena domestica su larga scala presentino sfide logistiche, potrebbero rappresentare una strategia efficace per gestire l'epidemia. Inoltre, l'uso di tecnologie digitali potrebbe facilitare il processo di tracciamento dei contatti.

Studio pubblicato su «BMC Medicine».²¹ Questo articolo esamina l'impatto della diffusione di SARS-CoV-2 nella zona di South West Shewa (SWSZ) della regione Oromia in Etiopia, considerando fattori demografici e dinamica dei contatti sociali. Nonostante l'accesso limitato alle risorse sanitarie, l'Africa sub-sahariana ha registrato tassi di mortalità relativamente bassi per il COVID-19. Lo studio ha raccolto dati sui contatti sociali in contesti

geografici con diversa densità di popolazione e accesso alle cure primarie, simulando la trasmissione di SARS-CoV-2 in insediamenti remoti, villaggi rurali e quartieri urbani.

I risultati mostrano che, in assenza di altre misure, il 10-15% della popolazione della SWSZ avrebbe potuto manifestare sintomi e lo 0,3-0,4% avrebbe potuto necessitare ventilazione meccanica o potrebbe aver sofferto esiti fatali. Le aree più urbanizzate avrebbero potuto avere tassi di infezione più alti, ma l'incidenza più alta di malattie critiche si sarebbe verificata negli insediamenti agricoli remoti. La chiusura delle scuole potrebbe aver ridotto il numero di riproduzione del 49% e il tasso di attacco delle infezioni del 28-34%.

Lo studio conclude che il basso impatto del COVID-19 in Etiopia dipende probabilmente dalla dinamica dei contatti sociali, dalla demografia e dalla chiusura delle scuole. Evidenzia inoltre che i fattori sociodemografici potrebbero determinare eterogeneità significative tra diversi contesti geografici all'interno della stessa regione.

I risultati suggeriscono che, sebbene la mortalità complessiva possa essere più bassa in Africa sub-sahariana rispetto ai paesi ad alto reddito grazie a una popolazione più giovane, questo effetto potrebbe essere compensato da alti tassi di attacco tra gli anziani, dovuti a un elevato livello di contatti intergenerazionali. Gli insediamenti remoti potrebbero essere particolarmente vulnerabili a causa dell'accesso limitato alle cure sanitarie.

Note

1 Martin McKee, *The questions we need to answer before easing lockdown*, in «The British Medical Journal Opinion», 6 Maggio 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/06/martin-mckee-the-questions-we-need-to-answer-before-easing-lockdown/>; Marius Gilbert *et al.*, *Preparing for a responsible lockdown exit strategy*, in «Nature Medicine», 26, 2020, pp. 643-644; Kathy Leung, Joseph T. Wu, *The gradual release exit strategy after lockdown against COVID-19*, in «The Lancet Regional Health – Western Pacific», 1, 2020, an 100008; Fiona Godlee, *COVID-19: It's too soon to lift lockdown*, in «The British Medical Journal», 369, 2020, an m2202; Jasmina Panovska-Griffiths *et al.*, *Balancing lives and livelihoods: relaxation of lockdown needs to be finely balanced*, in «The British Medical Journal Opinion», 1 Giugno 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/01/balancing-lives-and-livelihoods-in-post-covid-19-lockdown/>; Kar K. Cheng, Wenjie Gong, *COVID-19: How can we safely exit lockdown?*, in «The British Medical Journal Opinion», 11 Maggio 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/11/covid-19-how-can-we-safely-exit-lockdown/>.

2 Stefano Merler, *Valutazione di politiche di riapertura utilizzando contatti sociali e rischio di esposizione professionale*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 22 aprile 2020, <http://www.regioni.it/download/news/611244/>.

3 *Ibid.*

4 J. Zhang *et al.*, *Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China*.

5 S. Merler, *Valutazione di politiche di riapertura utilizzando contatti sociali e rischio di esposizione professionale*, Roma.

6 Valentina Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 118/4, 2021, an e2019617118.

7 Daniela D'Angelo *et al.*, *Strategies to exiting the COVID-19 lockdown for workplace and school: A scoping review*, in «Safety Science», 134, 2020, an 105067, 2020.

8 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

9 *Ibid.*

10 *Ibid.*

11 Istituto Nazionale di Statistica, *Indagine sierologica su COVID-19 del Ministero della Salute e di Istat*, 3 Agosto 2020, <https://www.istat.it/notizia/indagine-sierologica-su-covid-19-condotta-da-ministero-della-salute-e-istat/->

12 J. T. Davis *et al.*, *Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave*; V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

13 P. Poletti *et al.*, *Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020*.

14 Flavia Riccardo *et al.*, *Winning during a pandemic: epidemiology of SARS-CoV-2 during EURO2020 in Italy*, in «Epidemiology and Infection», 150, 2022, an e166.

15 Estee Y. Cramer *et al.*, *Evaluation of individual and ensemble probabilistic forecasts of COVID-19 deaths in the United States*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 119/15, 2022, an. e2113561119; Katharine Sherratt *et al.*, *Predictive performance of multi-model ensemble forecasts of COVID-19 cases and deaths across Europe*, in «eLife», 12, 2023, an e81916; Aviral Chharia *et al.*, *Accuracy of US CDC COVID-19 forecasting models*, in «Frontiers in Public Health», 12, 2024, an 1359368.

16 A. Chharia *et al.*, *Accuracy of US CDC COVID-19 forecasting models*. Traduzione di Stefano Merler. Testo originale: "The comparison reveals that around two-thirds of models fail to outperform a simple static case baseline and one-third fail to outperform a simple linear trend forecast. A wave-by-wave comparison of models revealed that no overall modeling approach was superior to others, including ensemble models and errors in modeling have increased over time during the pandemic".

17 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

18 J. Zhang *et al.*, *Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China*.

19 Quan-Hui Liu *et al.*, *The COVID-19 outbreak in Sichuan, China: Epidemiology and impact of interventions*, in «PLOS Computational Biology», vol. 16/12, 2020, an e1008467.

20 Alberto Aleta *et al.*, *Modelling the impact of testing, contact tracing and household quarantine on second waves of COVID-19*, in «Nature Human Behaviour», 4, 2020, pp. 964-971.

21 Filippo Trentini *et al.*, *Modeling the interplay between demography, social contact patterns, and SARS-CoV-2 transmission in the South West Shewa Zone of Oromia Region, Ethiopia*, in «BMC Medicine», 19, 2021, an 89.

5. Autunno 2020: la seconda ondata

Dall'inizio dell'estate 2020, l'attenzione si è progressivamente spostata verso l'elaborazione di scenari prospettici per l'autunno. Oltre che dall'elevata trasmissibilità e dalla severità clinica del patogeno, il quadro epidemiologico appariva condizionato da due variabili esogene determinanti: la riapertura delle scuole e l'arrivo della stagione fredda. Entrambi i fattori avrebbero favorito una maggiore permanenza in ambienti chiusi, con un conseguente aumento del rischio di diffusione di SARS-CoV-2.

In quel periodo, il Centro FBK-HE ha contribuito allo sviluppo di attività a supporto della risposta a una possibile seconda ondata epidemica. Tali attività sono confluite in un documento volto a delineare i potenziali scenari epidemici per la stagione autunnale e a formulare proposte di intervento finalizzate alla mitigazione dell'impatto dell'epidemia. Il collegamento metodologico con le attività preparatorie svolte all'inizio del 2020 e confluite nel Piano di Contingenza COVID-19 è diretto e coerente.

5.1. *Scenari di impatto di SARS-CoV-2 in autunno*

Durante l'estate del 2020 sono state effettuate proiezioni modellistiche con riferimento al periodo autunnale. Le proiezioni consistono in analisi di scenario che assumono il mantenimento della situazione epidemiologica ai livelli osservati al momento della loro elaborazione (dettagli in Appendice). Le assunzioni alla base delle proiezioni per l'autunno erano la riapertura delle scuole come da calendario scolastico e il mantenimento dei contatti sociali in tutti gli altri contesti ai valori del periodo appena precedente.

Queste analisi furono inviate alla rivista «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America» il 18 settembre 2020.¹ Le proiezioni indicavano che, dopo la riapertura delle scuole il 14 settembre 2020, l' R_t avrebbe potuto salire sopra la soglia epidemica, favorendo una nuova crescita dei casi. Inoltre, in un contesto in cui parte dei contatti sociali era tornata a livelli vicini a quelli pre-pandemici, l'apertura scolastica avrebbe potuto agire da acceleratore dell'epidemia.

L'incertezza delle proiezioni era rilevante. Tuttavia, le simulazioni indicavano, in assenza di interventi di mitigazione, la possibilità di un'ondata autunnale molto più intensa della prima. Le stime indicavano un picco potenziale di oltre 8.000 ricoveri giornalieri in media, atteso intorno a fine dicembre 2020. Questo corrispondeva a circa tre volte l'incidenza di ricoveri osservata durante il picco della prima ondata.

Le proiezioni, realizzate nell'estate del 2020, non potevano includere gli effetti delle misure aggiuntive adottate successivamente dal governo (ad esempio, il DPCM del 3 novembre 2020, entrato in vigore il 6 novembre). Pertanto, in un'ottica di valutazione retrospettiva, devono essere considerate come lo scenario "peggiore".

Il picco dei ricoveri ospedalieri giornalieri si è registrato l'11 novembre 2020, con 2.627 nuovi ingressi in Italia (Fonte: Open Data sul sito dell'ISS del 31/12/2021). Per quella data, le proiezioni stimavano un valore atteso di 2.384 ricoveri in media. Queste stime sono in linea con quanto effettivamente accaduto. Inoltre, in quel periodo – inizio novembre 2020 – gli effetti del DPCM del 3 novembre 2020 con l'introduzione delle zone colorate non erano ancora marcatamente visibili. Il confronto tra proiezioni e dato osservato all'11 novembre è pertanto appropriato.

Lo studio indicava che la pressione sul sistema sanitario risultava amplificato dal livello di incidenza già elevato a inizio settembre. Inoltre, la maggiore circolazione comunitaria riduceva l'efficacia di strumenti come tracciamento e isolamento.

L'analisi mostrava in definitiva, entro i limiti dei dati disponibili e delle assunzioni modellistiche del momento, che la seconda ondata era probabile, legata alla combinazione di ripresa scolastica e intensa ripresa dei contatti sociali.

Sebbene i dati reali siano risultati in linea con le proiezioni autunnali, sarebbe metodologicamente scorretto attribuire a queste ultime un valore predittivo. In un contesto di elevata incertezza, la coerenza riscontrata suggerisce che gli scenari avessero correttamente identificato la direzione

del rischio, senza per questo pretendere di descrivere in anticipo l'esatto andamento della curva.

5.2. *Il Libro Blu*

Nello stesso periodo il Centro FBK-HE collaborava con il Ministero della Salute, l'ISS e altre istituzioni alla redazione del documento *Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale*.² Nel seguito questo documento sarà indicato, per brevità, Libro Blu, dal colore della copertina.

Tenendo conto anche dei risultati del lavoro in preparazione per i «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», nel Libro Blu si considerarono quattro scenari.

- 1) *Scenario 1*: ipotizzava una situazione simile a quella dell'estate, con focolai localizzati, R_t oscillante attorno a 1 e impatto limitato, gestibile grazie a un efficace tracciamento dei contatti.
- 2) *Scenario 2*: ipotizzava una trasmissibilità sostenuta ma ancora gestibile, con R_t tra 1 e 1,25: i casi sarebbero aumentati lentamente, con crescita progressiva delle ospedalizzazioni, senza sovraccaricare i servizi sanitari prima di 2-4 mesi.
- 3) *Scenario 3*: ipotizzava una diffusione più marcata, con R_t tra 1,25 e 1,5: l'aumento dei casi sarebbe stato rapido, i focolai non tracciabili, e sarebbero comparsi segnali di saturazione ospedaliera entro 2-3 mesi, specie se fossero state colpite le fasce d'età più fragili. Il margine di tempo per intervenire sarebbe stato maggiore se invece l'epidemia fosse rimasta concentrata nei più giovani.
- 4) *Scenario 4*: ipotizzava l'evenienza più critica e maggiormente in linea con le proiezioni poi pubblicate sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America»: ³ una trasmissione fuori controllo con R_t sopra 1,5, crescita esplosiva dei casi e impossibilità di ricostruire le catene di contagio. In questo caso il sistema sanitario avrebbe rischiato di collassare entro 1-1,5 mesi, a meno che non si fosse riusciti a proteggere efficacemente i soggetti fragili. Questa evenienza era però giudicata poco realistica in un contesto di simile intensità di trasmissione.

Sempre nel Libro Blu vennero delineati interventi considerati adeguati a fronteggiare i diversi scenari epidemici. Le misure non erano pensate come statiche, ma come strumenti scalabili, da modulare in funzione dello scenario di riferimento e della classificazione settimanale del rischio attribuita a ciascuna Regione o Provincia autonoma.

Questo aspetto è significativo, perché sottolinea il passaggio da una gestione centralizzata dell'emergenza, tipica della prima ondata, a un modello più decentrato, in cui il Governo centrale definiva il quadro generale mentre le Regioni assumevano un ruolo decisivo nell'applicazione delle misure.

Gli ambiti d'intervento delineati ricalcavano sostanzialmente il perimetro d'azione del Piano di Contingenza COVID-19. La strategia si articolava su una risposta multisettoriale: dalle misure di sanità pubblica – come l'isolamento dei positivi e la quarantena dei contatti – alla modulazione flessibile di trasporti, attività scolastiche, mondo del lavoro e partecipazione alla vita sociale. Ciascun ambito prevedeva interventi di intensità crescente, definiti con precisione in base allo scenario epidemiologico e al livello di rischio rilevato.

Tali indicazioni erano finalizzate a fornire elementi informativi a supporto dei processi decisionali. Analogamente a quanto osservato nella fase antecedente la prima ondata epidemica, non risultava possibile quantificare con precisione gli esiti attesi; tuttavia, il rischio di un impatto severo dell'epidemia veniva valutato come elevato.

5.3. *Ripartenza dell'epidemia in autunno*

Nella Figura 8 sono riportati i valori regionali di R_t puntuale (valori medi e intervallo di credibilità) stimati per il 15 ottobre 2020. In tale data, sette Regioni presentavano un valore medio di R_t superiore a 1,5, mentre nove Regioni mostravano un valore medio compreso tra 1,25 e 1,5.

La situazione epidemiologica risultava pertanto coerente con le proiezioni trasmesse alla rivista «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America» e utilizzate come base per la definizione degli scenari di impatto e delle relative misure di intervento nel Libro Blu.

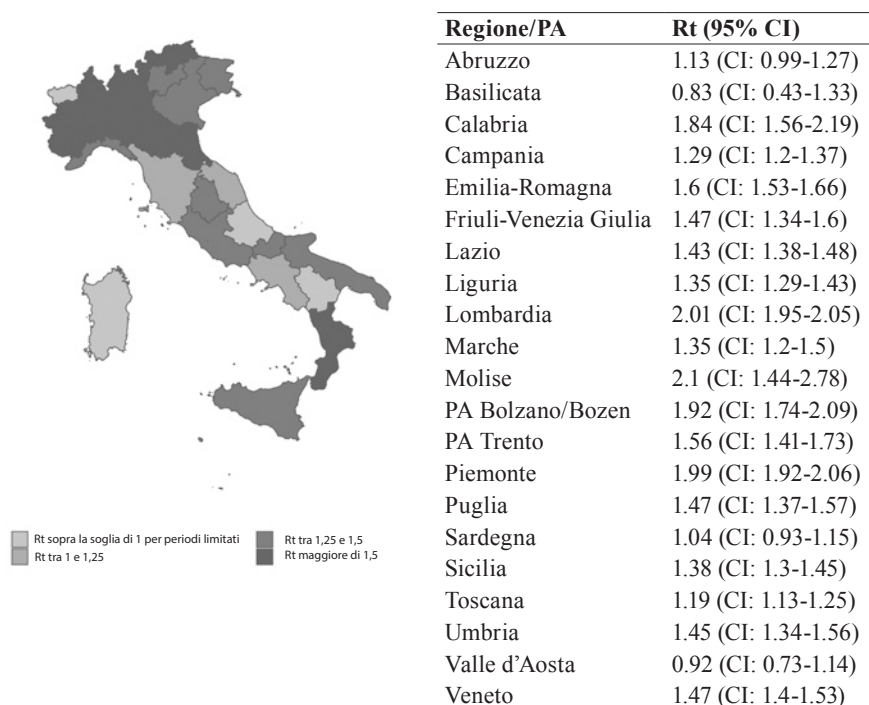


Figura 8. Stima di Rt puntuale (dettagli in Capitolo 7) a livello regionale per il 15 ottobre 2020. Fonte: COVID-19: AGGIORNAMENTO EPIDEMIOLOGICO, ISS, 24 ottobre 2020.

In particolare, con sette Regioni inquadrare nello Scenario 3 del Libro Blu e nove nello Scenario 4, un totale di 16 Regioni su 21 risultava classificato a rischio alto o molto alto, superando le soglie di intervento previste dagli Scenari 3 e 4.

Vengono di seguito discussi alcuni dei fattori che potrebbero aver contribuito a valori così elevati di trasmissibilità in molte regioni del Paese.

Come già discusso in precedenza, secondo lo studio pubblicato sui «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», le cause principali vanno ricercate nella ripresa della mobilità, dei contatti sociali e nella riapertura delle scuole.

Per quanto riguarda la mobilità, il suo ritorno a livelli prossimi a quelli pre-pandemici è stato documentato da studi basati sull'analisi della lo-

calizzazione dei telefoni cellulari, condotti da compagnie come Google. Il Centro FBK-HE ha tenuto conto di queste stime per realizzare le proiezioni per l'autunno.⁴

Per quanto riguarda le scuole, se si valuta l'impatto considerando esclusivamente gli effetti dell'insegnamento in presenza sugli studenti, le scuole appaiono ambienti relativamente sicuri. Infatti, bambini e ragazzi – come mostrato da uno studio del Centro FBK-HE nei primi mesi della pandemia – erano meno suscettibili all'infezione.⁵ Inoltre, sempre nei primi mesi della pandemia, la proporzione di sintomatici sotto i vent'anni era complessivamente intorno al 20%,⁶ con una mortalità prossima allo 0%.⁷

Dal punto di vista della salute pubblica, tuttavia, è opportuno riflettere sugli effetti secondari delle trasmissioni generate in ambito scolastico. Bambini e ragazzi infetti, spesso asintomatici e non testati, possono infatti entrare in contatto con personale scolastico, genitori, nonni e in generale con adulti più vulnerabili. La frequente asintomaticità costituisce un fattore critico, in quanto può favorire la trasmissione non rilevata verso persone più vulnerabili.

Tale considerazione non riguarda esclusivamente il COVID-19: la chiusura delle scuole, infatti, è stata contemplata come misura di contenimento o mitigazione durante le pandemie influenzali. Questa strategia è prevista in diversi piani pandemici nazionali e internazionali, soprattutto in caso di epidemie di impatto moderato o elevato. A titolo di esempio:

- a pagina 19 del *Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale* del 2006 si suggerisce la “valutazione dell’opportunità di chiusura delle scuole o di altre comunità e/o della sospensione di manifestazioni e di eventi di massa, per rallentare la diffusione dell’infezione”;⁸
- a pagina 39 del documento *Pandemic Influenza Risk Management* del 2017 si suggerisce di “sviluppare un quadro di riferimento per facilitare il processo decisionale relativo all’attivazione e alla de-escalation di misure specifiche, quali la chiusura delle scuole o la cancellazione o restrizione dei grandi assembramenti, sulla base di appropriati criteri di valutazione del rischio”.⁹

5.4. *Trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole*

Nel seguito di questa sezione saranno discussi due lavori che analizzano retrospettivamente la trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole e l'impatto della trasmissione scolastica sulla diffusione nella comunità generale. Questi studi si riferiscono al periodo inverno-primavera 2021. I risultati ottenuti sono nel complesso istruttivi e utili alla comprensione delle dinamiche di trasmissione.

Questi lavori nascono dalla collaborazione con l'ISS, l'Unità di Epidemiologia dell'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia e l'Unità Organizzativa Prevenzione della Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia.

Studio pubblicato su «Influenza and Other Respiratory Viruses».¹⁰ Questo articolo analizza la trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole durante un focolaio in una piccola municipalità italiana, Mede, all'inizio del 2021.

Lo studio ha coinvolto 822 individui testati per l'infezione da SARS-CoV-2, di cui 460 sono risultati positivi. Tra questi, 237 hanno mostrato sintomi, mentre 183 erano asintomatici. L'indagine ha incluso studenti, personale scolastico e membri delle loro famiglie, con l'obiettivo di quantificare il ruolo degli studenti nella diffusione del virus.

I risultati indicano che il 21% degli episodi di infezione è stato associato a contatti scolastici, mentre il 50% e il 29% sono stati collegati a contatti domestici e comunitari, rispettivamente. Gli studenti infetti hanno causato un numero medio di casi secondari significativamente più alto rispetto ad altri individui (1,03 contro 0,35). Inoltre, il 46,2% degli studenti positivi ha trasmesso l'infezione ad altri, rispetto al 25% degli adulti. Le catene di trasmissione originate da studenti o personale scolastico hanno generato cluster di casi più numerosi rispetto a quelle originate da individui non scolastici.

Lo studio evidenzia l'importanza di monitorare attentamente la situazione epidemiologica nelle scuole, poiché la trasmissione incontrollata tra gli studenti potrebbe interrompere le attività didattiche e aumentare il carico sulle operazioni di tracciamento dei contatti.

La ricerca sottolinea anche l'eterogeneità nella trasmissione del virus, con il 20% degli individui positivi responsabile del 75-80% delle infezioni secondarie. Questi risultati suggeriscono che programmi di controllo mirati potrebbero essere efficaci nel limitare la diffusione del virus, specialmente in contesti educativi.

Studio pubblicato su «Epidemics».¹¹ Questo articolo esamina la dinamica di trasmissione di SARS-CoV-2 nelle scuole a Reggio Emilia durante l'on-

data della variante Alfa, tra marzo e aprile 2021. Utilizzando un approccio bayesiano, sono state ricostruite le catene di trasmissione tra 284 infezioni confermate di SARS-CoV-2, identificate durante 87 indagini su focolai scolastici.

Si è stimato che il 42,5% delle infezioni tra gli studenti e il personale scolastico fosse causato da contatti scolastici. Il numero medio di casi secondari infettati a scuola da un individuo positivo durante l'istruzione in presenza è stato stimato a 0,33, con una marcata eterogeneità tra gli individui. Solo il 26% degli studenti e del personale scolastico che sono risultati positivi durante l'istruzione in presenza ha causato almeno un'infezione secondaria a scuola.

Gli individui positivi che hanno frequentato la scuola per almeno 6 giorni prima di essere isolati o messi in quarantena hanno infettato in media 0,49 casi secondari. I risultati suggeriscono che identificare i casi positivi entro 5 giorni dall'esposizione al loro infettore potrebbe ridurre la trasmissione secondaria a scuola di almeno il 30%.

L'analisi ha incluso diversi livelli educativi: asili nido, scuole dell'infanzia, scuole primarie, scuole secondarie di primo e secondo grado. Durante il periodo di studio, la variante Alfa rappresentava oltre il 90% delle infezioni nella popolazione considerata. Le misure di controllo includevano l'uso obbligatorio di mascherine e il distanziamento fisico. La vaccinazione tra i giovani era trascurabile durante il periodo di studio.

I risultati forniscono stime quantitative della potenziale diffusione di SARS-CoV-2 negli ambienti educativi e sottolineano l'importanza di diagnosi tempestive e quarantene reattive per ridurre il rischio di infezione tra studenti e personale scolastico.

Questi studi giungono a conclusioni convergenti sui livelli di trasmissibilità in ambito scolastico, stimando valori medi di R_t compresi tra 0,33 e 0,52. Si tratta di valori epidemiologicamente rilevanti, poiché rappresentano una quota di trasmissibilità aggiuntiva rispetto a quella già presente nella popolazione generale.

Infine, si osserva come tra settembre o ottobre 2020 vi sia una correlazione tra la riapertura delle scuole e l'aumento della trasmissibilità nelle diverse regioni italiane. La Figura 9 mostra che, tre settimane dopo la riapertura delle scuole, R_t medio 14 giorni (dettagli al capitolo 7) è aumentato in tutte le Regioni,¹² raggiungendo in alcuni casi valori molto alti, superiori a 1,5.

L'incremento di R_t a livello regionale è stato in media di 0,48 ($p < 0,001$), valore di grande rilevanza epidemiologica e in linea con le stime di tra-

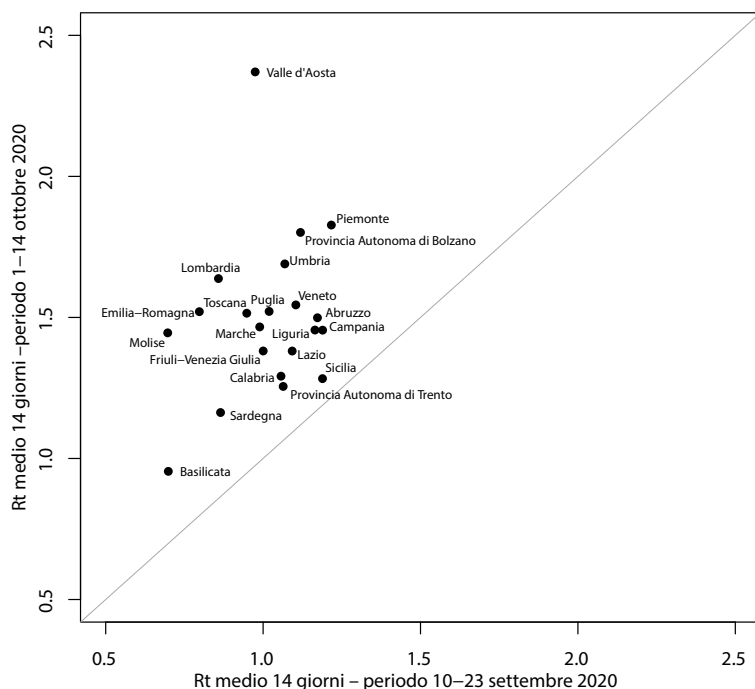


Figura 9. Valore di R_t medio 14 giorni (dettagli al capitolo 7) in tutte le Regioni e Province Autonome nel periodo di riapertura delle scuole (basato su casi con data di inizio sintomi tra il 10 e il 23 settembre 2020) e valore osservato 3 settimane dopo (basato su casi con data di inizio sintomi tra l'1 e il 14 ottobre 2020). Fonte: Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 dell'ISS, Aggiornamento Nazionale del 29 settembre 2020; Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 dell'ISS, Aggiornamento Nazionale del 20 ottobre 2020.

smisibilità nelle scuole riportate sopra.¹³ Se ad esempio si assume che R_t nella popolazione generale si mantenga intorno a 0,9 – una condizione di relativa tranquillità dal punto di vista epidemiologico – un aumento di 0,5 potrebbe determinare un innalzamento fino a valori prossimi a 1,4. Questa è una soglia oltre la quale l'epidemia diverrebbe difficilmente controllabile nel medio-lungo periodo.

Questi risultati suggeriscono, pur nei limiti dei dati e delle assunzioni modellistiche, che la riapertura delle scuole possa aver contribuito all'aumento della diffusione di SARS-CoV-2. È tuttavia corretto sottolineare

che la correlazione osservata non implica necessariamente un nesso di causalità diretta.

Il limite principale dell'inferenza causale risiede qui nel confondimento temporale: l'apertura delle scuole è coincisa con la ripresa delle attività lavorative, l'aumento della mobilità e il calo delle temperature. In assenza di uno scenario di controllo – ovvero l'osservazione di aree in cui la ripresa delle attività lavorative e sociali sia avvenuta senza la riapertura delle scuole – risulta impossibile isolare il contributo specifico del settore scolastico rispetto a quello degli altri fattori concomitanti. Di conseguenza, la crescita di R_t è verosimilmente l'effetto combinato di una più ampia ripresa delle interazioni sociali. Ciononostante, la consistenza e la rilevanza statistica della correlazione osservata confermano il possibile contributo della scuola nel quadro dell'incremento della circolazione virale.

La complessità delle analisi epidemiologiche e dei modelli è spesso stata fraintesa come mancanza di affidabilità o chiarezza dei risultati, aprendo la strada a critiche che tendevano a semplificare eccessivamente il fenomeno. Tuttavia, ignorare l'impatto di contesti che coinvolgono milioni di individui e i loro spostamenti quotidiani significa trascurare i principi fondamentali della dinamica dei contagi.

Documentare tale impatto non costituisce un atto di accusa verso istituzioni fondamentali come la scuola. Si tratta, invece, di un atto di onestà intellettuale nei confronti della cittadinanza e dei decisori, affinché le scelte future possano basarsi su una comprensione realistica dei rischi e non su auspici privi di riscontro empirico.

Nel prosieguo di questa sezione vengono presentati i risultati di uno studio di modellizzazione avviato all'inizio del 2021, verso la fine della seconda ondata e all'inizio di quella causata dalla variante Alfa. L'obiettivo era valutare l'impatto di diverse strategie di gestione della trasmissione di SARS-CoV-2 in ambito scolastico.

Lo scopo era quello di identificare strategie adeguate al fine di minimizzare sia il numero di giorni di scuola in presenza persi che l'impatto clinico complessivo a livello di popolazione. I risultati, riportati di seguito, indicavano che lo screening periodico degli studenti – ad esempio con cadenza settimanale o bisettimanale – tramite test antigenici rapidi su campione salivare avrebbe potuto rappresentare una strategia potenzialmente efficace.

Studio pubblicato su «Nature Communications».¹⁴ Questo articolo esamina l'efficacia delle strategie di chiusura reattiva delle classi per mitigare la diffusione di SARS-CoV-2, utilizzando un modello computazionale per l'Italia. I risultati indicano che la chiusura delle classi basata sulla sorveglianza sindromica potrebbe ridurre le infezioni di non più del 17,3%, a causa della bassa probabilità di identificare tempestivamente le infezioni nella popolazione giovane.

Il modello considera diversi scenari di trasmissione scolastica e analizza l'efficacia di una strategia alternativa basata sullo screening ripetuto degli studenti con test antigenici. Questa strategia potrebbe ridurre significativamente il carico sanitario di COVID-19, anche quando il contributo delle scuole alla trasmissione è basso e l'immunità nella popolazione è limitata.

I risultati suggeriscono che l'adozione di screening basati su test antigenici nelle scuole avrebbe potuto contribuire in modo rilevante a limitare il carico sanitario di COVID-19 mentre i vaccini continuavano a essere distribuiti.

Inoltre, lo studio esplora l'impatto di una chiusura reattiva delle scuole intere rispetto alla chiusura delle singole classi, trovando che la chiusura delle scuole intere potrebbe avere un effetto di mitigazione maggiore, ma comporterebbe costi significativi in termini di giorni di scuola persi.

In conclusione, mentre la chiusura reattiva delle classi basata sulla sorveglianza sindromica potrebbe avere un impatto limitato, l'implementazione di test antigenici regolari potrebbe migliorare significativamente la capacità di identificare tempestivamente gli studenti infetti e ridurre la trasmissione del virus.

Di seguito è riportata una sintesi di quanto scritto nel documento *Indicazioni strategiche ad interim per la prevenzione e il controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in ambito scolastico (a.s. 2021-2022)*, pubblicato il 1° settembre 2021,¹⁵ sullo stesso argomento.

L'ipotesi di base analizzata era quella di avere a disposizione un test con sensibilità pari al 69%, di eseguire uno screening sul 25% della popolazione studentesca bisettimanalmente, e di chiudere le classi in cui vengano individuati soggetti positivi. Si assumeva anche una copertura vaccinale di almeno il 50% in tutte le classi di età superiori ai 12 anni.

Le simulazioni modellistiche suggerivano che questa strategia avrebbe probabilmente potuto mitigare un'epidemia caratterizzata da un valore di R_0 pari a 3.

Tale valore di trasmissibilità corrisponde al ceppo ancestrale circolante nel 2020 in assenza di misure di distanziamento sociale, oppure alla variante Delta in presenza di misure di contenimento.

La stessa strategia sarebbe risultata efficace anche in uno scenario con $R_0 = 4$, a condizione di raggiungere una copertura vaccinale di almeno il 70% nelle fasce d'età sopra i 12 anni; con una copertura del 50%, la mitigazione sarebbe stata invece solo parziale.

Nel caso di un valore di $R_0 = 5$ – più realistico per la variante Delta in assenza di misure di distanziamento – lo screening sarebbe risultato efficace solo se accompagnato da: i) una copertura vaccinale di almeno il 70% nelle classi sopra i 12 anni; ii) livelli di adesione sensibilmente superiori al 25%; iii) oppure aumentando la frequenza dello screening (ad esempio su base settimanale).

Per limitare il numero di falsi positivi, dovuti alla specificità potenzialmente inferiore dei test antigenici rapidi, si sarebbe potuto i) ricorrere a test PCR di conferma e ii) chiudere le classi solo nei periodi caratterizzati da una circolazione virale sostenuta.

Questa strategia è stata implementata in maniera limitata in specifici contesti geografici e temporali, prevalentemente per scopi di monitoraggio piuttosto che per la mitigazione diffusa dell'epidemia.

5.5. Ruolo della politica e dell'epidemiologia

La questione dell'apertura o chiusura delle scuole, così come il dibattito su altri interventi non farmacologici, può essere considerata in una prospettiva più ampia. Tali interventi non hanno un valore intrinseco di "giusto" o "sbagliato": il loro significato dipende dagli obiettivi che si intendono perseguire. Se l'obiettivo è l'eliminazione del virus dal Paese, o quantomeno la riduzione al minimo del carico sul sistema sanitario nazionale, misure rilevanti – come la chiusura mirata delle scuole o i lockdown generalizzati – possono risultare coerenti e, in alcuni contesti, necessarie. Ciò è avvenuto, seppur per periodi limitati e in situazioni circoscritte. Se invece l'obiettivo è convivere con il virus o favorire lo sviluppo di una forma di immunità di popolazione, gli stessi interventi appaiono meno appropriati o difficilmente sostenibili nel lungo periodo.

Da questo punto di vista, la definizione degli obiettivi rientra nell'ambito delle decisioni politiche, in quanto riflette la volontà collettiva e le priorità della società. In questo quadro, il ruolo della comunità scientifica consiste nel valutare quali interventi siano più efficaci nel raggiungere gli obiettivi prefissati, sulla base delle evidenze disponibili.

Si osserva tuttavia che obiettivi strategici differenti possono avere implicazioni molto diverse per la salute pubblica. Il numero di persone che si ammalano, necessitano di cure ospedaliere o perdono la vita varia, infatti, in maniera significativa a seconda delle priorità perseguite. La definizione di tali priorità costituisce quindi una questione etica e politica. Gli studiosi dell'epidemiologia delle malattie infettive, invece, si attengono rigorosamente agli aspetti scientifici, limitando la loro analisi alla stima e alla minimizzazione del danno da infezione; obiettivi diversi, quali la tutela del sistema economico o la tenuta del sistema sociale, non rientrano nel loro ambito di competenza.

Sarebbe stato senza dubbio utile disporre di analisi e modelli in grado di integrare, accanto agli esiti epidemiologici, anche gli impatti economici e altri effetti clinicamente rilevanti, come le conseguenze psicologiche e sociali delle misure di contenimento. Tali strumenti avrebbero potuto offrire ai decisori un quadro più completo per la valutazione dei compromessi tra obiettivi concorrenti. Tuttavia, nel contesto della pandemia, modelli di questo tipo non erano disponibili in forma sufficientemente consolidata e condivisa.

Inoltre, lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti integrati di tale complessità non rientrano nelle competenze specifiche dell'epidemiologia delle malattie infettive, il cui contributo resta necessariamente circoscritto alla valutazione dei rischi sanitari legati alla diffusione dell'infezione. Il rafforzamento di approcci multidisciplinari e lo sviluppo di modelli integrati rappresentano pertanto un ambito di miglioramento determinante per accrescere la preparazione e l'efficacia della risposta a future emergenze sanitarie.

Nella fase iniziale della pandemia in Italia, fino all'estate 2020, l'obiettivo sembrava essere l'eliminazione del virus, intesa come azzeramento dei casi a livello nazionale. Sebbene tale obiettivo non sia stato completamente raggiunto, il numero di casi giornalieri sintomatici accertati rimase inferiore a cento per molti giorni nel periodo estivo. Questa impostazione ha influenzato sia le decisioni politiche sia la percezione pubblica, pur in presenza di posizioni divergenti.

Con il progredire della pandemia e l'aumento della complessità del quadro epidemiologico, gli obiettivi strategici sono diventati meno definiti e le decisioni hanno assunto un carattere più adattivo, calibrato sull'andamento della curva epidemica. Ciò ha reso più difficile delineare una strategia complessiva coerente e mantenere una comunicazione chiara e stabile con la popolazione.

La funzione della ricerca resta quella di fornire mappe il più possibile accurate dei rischi e dei benefici sanitari associati alle diverse opzioni disponibili. La scelta della rotta da seguire – e il bilanciamento tra protezione della salute pubblica, considerazioni economiche e tutela dei diritti fondamentali – rimane una decisione politica, con la responsabilità che ne deriva nei confronti dei cittadini.

5.6. Zone rosse, arancioni e gialle: lezioni apprese

Si è arrivati così, con un'epidemia in rapida crescita, al DPCM del 3 novembre 2020, con l'introduzione di restrizioni regionali, variabili a seconda della situazione epidemiologica, come valutata dal sistema di monitoraggio. Si trattava di un sistema di misure di distanziamento fisico organizzate in livelli progressivamente più restrittivi (codificati come giallo, arancione e rosso), imposti su base regionale in base a valutazioni del rischio epidemiologico.

Coerentemente con il proprio mandato scientifico, il Centro FBK-HE ha mantenuto un ruolo di supporto tecnico, distinto dai processi decisionali che hanno condotto al DPCM del 3 novembre 2020. L'analisi si focalizza sulla valutazione retrospettiva dell'efficacia delle misure, adottando una prospettiva rigorosamente epidemiologica. Tale approccio mira a fornire un'analisi fenomenologica degli interventi e dei loro impatti, prescindendo da valutazioni di merito sulla gestione istituzionale o sulle scelte politiche, che esulano dalle finalità della ricerca qui presentata. Questi studi sono frutto di una collaborazione con l'ISS e l'Università Bocconi.

Studio pubblicato su «Nature Communications».¹⁶ Questo articolo esamina l'impatto del sistema di restrizioni a tre livelli introdotto dal governo italiano durante la seconda ondata di COVID-19 nell'autunno 2020. Questo sistema, basato su valutazioni del rischio epidemiologico in tempo reale, ha suddiviso le regioni in tre livelli di restrizioni crescenti: giallo, arancione e rosso.

Utilizzando i dati del sistema di sorveglianza integrata COVID-19 in Italia e i dati di mobilità pubblicamente disponibili, lo studio valuta l'effetto di queste restrizioni sulle attività umane, la trasmissibilità di SARS-CoV-2 e il carico di ospedalizzazione.

I risultati mostrano che la frequenza delle persone in luoghi al di fuori delle abitazioni potrebbe essere diminuita progressivamente con l'aumento delle

restrizioni, sebbene meno rispetto al lockdown nazionale della prima ondata. Il numero di riproduzione R_t è sceso sotto la soglia epidemica in 85 delle 107 province italiane dopo l'introduzione del sistema a livelli, con valori medi di R_t di circa 0,95-1,02 nel livello giallo, 0,80-0,93 nel livello arancione e 0,74-0,83 nel livello rosso.

Lo studio riporta che l'introduzione del sistema di restrizioni a livelli in Italia potrebbe aver contribuito a ridurre il numero di riproduzione R_t come segue: nel livello giallo, la riduzione relativa di R_t è stata tra il 13% e il 19%; nel livello arancione, la riduzione relativa di R_t è stata tra il 27% e il 38%; nel livello rosso, la riduzione relativa di R_t è stata tra il 36% e il 45%.

Queste riduzioni rappresentano la potenziale efficacia delle restrizioni a livelli nel diminuire la trasmissibilità di SARS-CoV-2. Si stima inoltre che la ridotta trasmissibilità abbia probabilmente contribuito ad evitare circa il 36% delle ospedalizzazioni tra il 6 e il 25 novembre 2020.

L'analisi suggeriva che le restrizioni più severe (livelli arancione e rosso) hanno probabilmente determinato una diminuzione marcata dell'incidenza, mentre il livello giallo è stato probabilmente sufficiente solo a ridurre il numero di riproduzione a valori vicini alla soglia epidemica. Inoltre, il sistema a livelli potrebbe aver avuto un impatto molto minore sulle attività umane rispetto al lockdown totale, contribuendo a una significativa riduzione delle ospedalizzazioni giornaliere.

I risultati suggeriscono in definitiva una probabile riduzione della trasmissibilità del virus associata all'introduzione delle restrizioni a livelli, suggerendo un possibile contributo alla gestione dell'epidemia.

Studio pubblicato su «Epidemics».¹⁷ Questo articolo esamina l'impatto delle restrizioni non farmaceutiche sulla dinamica dei contatti sociali e sulla trasmissibilità di SARS-CoV-2 nella città metropolitana di Milano, durante la seconda ondata della pandemia da COVID-19. Tra luglio 2020 e marzo 2021, è stato condotto un sondaggio per monitorare i cambiamenti nelle dinamiche di contatto sociale tra gli individui.

I risultati mostrano che il numero medio di contatti giornalieri potrebbe essere diminuito progressivamente con l'aumento delle restrizioni: del 15,9% sotto restrizioni lievi (giallo), del 30,2% sotto restrizioni moderate (arancione) e del 41,8% sotto restrizioni forti (rosso).

Modelli di regressione binomiale negativa sono stati utilizzati per stimare i cambiamenti nei contatti giornalieri. Inoltre, lo studio ha permesso di creare matrici di contatto specifiche per età per quantificare le variazioni relative nel potenziale di trasmissione di SARS-CoV-2. È stato stimato che il numero di riproduzione del virus sia diminuito in media del 17,1% nel livello giallo, del 25,1% nel livello arancione e del 44,7% nel livello rosso rispetto al periodo di riferimento.

I risultati suggeriscono che le restrizioni più severe potrebbero aver aumentato il contributo relativo dei contatti all'interno del nucleo familiare e ridotto i contatti intergenerazionali, specialmente tra gli anziani. Questi risultati potrebbero essere utilizzati operativamente per anticipare l'effetto delle restrizioni a livelli differenziati sul numero di riproduzione di SARS-CoV-2 in situazioni epidemiologiche in evoluzione.

Entro i limiti dei dati disponibili e delle assunzioni modellistiche, i risultati di questi due studi indicano che le misure applicate nelle zone rosse e arancioni potrebbero aver ridotto in modo sostanziale la trasmissibilità; quelle introdotte nelle zone gialle hanno probabilmente avuto un effetto più limitato. Questi risultati possono fornire utili indicazioni per la gestione di future emergenze epidemiche. Complessivamente, questi risultati sono stati più tardi confermati da diversi altri gruppi di ricerca in Italia.¹⁸

Un importante limite di questi lavori riguarda l'impossibilità di stimare l'efficacia delle singole misure di contenimento, ad esempio in termini di riduzione della trasmissibilità. Sia il lockdown nazionale dell'11 marzo 2020 sia il sistema delle zone a colori introdotto con il DPCM del 3 novembre 2020 consistevano infatti di pacchetti complessi di interventi.

Questi includevano restrizioni alla mobilità, misure nel settore produttivo e scolastico, obblighi di utilizzo dei dispositivi di protezione individuale e ulteriori provvedimenti. Si veda ad esempio Tabella 3 a dimostrazione della complessità delle misure restrittive associate alle zone rosse.

Per tali pacchetti di misure sono state prodotte stime robuste di efficacia complessiva.¹⁹ Tuttavia, non è stato possibile quantificare in maniera affidabile l'impatto delle singole restrizioni, come la limitazione degli spostamenti tra comuni, la chiusura delle attività commerciali non essenziali, la sospensione dei servizi di ristorazione, l'introduzione della didattica a distanza o la chiusura di musei, teatri e impianti sportivi.

Questa limitazione può aver avuto conseguenze sul piano della pianificazione delle strategie di contenimento, poiché la conoscenza dell'impatto specifico delle singole misure avrebbe potuto agevolarne l'adozione o meno. Può aver avuto conseguenze anche sul piano della comunicazione, poiché la complessità dei pacchetti di intervento ha probabilmente reso più difficile la comprensione del loro impatto.

Dal punto di vista metodologico, isolare l'effetto delle singole misure in pacchetti complessi rappresenta un problema statistico difficile da risol-

Ambito	Misure
Spostamenti	Vietati gli spostamenti in entrata e uscita dalla regione; vietati gli spostamenti tra comuni; vietati anche quelli all'interno del proprio comune, salvo motivi di lavoro, salute o necessità.
Attività commerciali / negozi	Chiusura di negozi al dettaglio non essenziali; permessi solo generi alimentari, farmacie, edicole; mercati non alimentari chiusi.
Bar, ristoranti, gelaterie	Chiusura completa; asporto consentito fino a certi orari (spesso fino alle 22); consegna a domicilio permessa. Divieto di consumo sul posto o nelle adiacenze.
Scuole / Didattica	Didattica a distanza dalle scuole superiori; scuole medie / secondarie superiori secondo ordinanze regionali; attività in presenza solo per infanzia / elementari in alcune zone.
Orari / coprifuoco	Coprifuoco nazionale dalle 22:00 alle 5:00; limitazioni agli spostamenti notturni; obbligo dell'autodichiarazione per spostamenti motivati.
Attività culturali, sport, tempo libero	Musei, mostre, cinema, teatri chiusi; palestre, piscine chiuse; sport consentito solo individuale, spesso nei pressi della propria abitazione; nessun grande assembramento.
Lavoro	Presenza ridotta dove possibile; smart working fortemente raccomandato; attività produttive classificate non essenziali sospese (esempio: parrucchieri ed estetisti, centri benessere, centri massaggi).
Altre misure generali	Obbligo di mascherina anche all'aperto in molte circostanze; mantenimento del distanziamento sociale.

Tabella 3. *Misure restrittive associate alle zone Rosse, DPCM 3 novembre 2020.*

vere. La mancanza di metodologie adatte limita la possibilità di migliorare in modo significativo la capacità di preparazione e risposta a eventi pandemici su questo specifico aspetto.

Note

1 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

2 *Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale*, Roma, Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità, 2020.

3 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

4 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

5 J. Zhang *et al.*, *Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China*.

6 P. Poletti *et al.*, *Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy*.

7 P. Poletti *et al.*, *Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020*

8 Centro nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute, *Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale*, 2006, p. 19, https://www.epicentro.iss.it/focus/flu_aviarial/pdf/pianopandemico.pdf.

9 OMS, *Pandemic Influenza Risk Management*, p. 39. Traduzione di Stefano Merler; testo originale: "Develop a framework to facilitate decision-making for activation and de-escalation of specific measures, such as school closures or cancellation or restriction of mass gatherings based on appropriate risk assessment criteria".

10 Mattia Manica *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 transmission in educational settings: A retrospective cohort study*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 17, 2023, an e13049.

11 Carla Molina Grané *et al.*, *SARS-CoV-2 transmission patterns in educational settings during the Alpha wave in Reggio-Emilia, Italy*, in «Epidemics», 44, 2023, an 100712.

12 Se i punti si trovano sulla diagonale significa che R_t è rimasto invariato; se i punti si trovano sopra la diagonale significa che R_t è aumentato.

13 M. Manica *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 transmission in educational settings*; C. Molina Grané *et al.*, *SARS-CoV-2 transmission patterns in educational settings during the Alpha wave in Reggio-Emilia, Italy*.

14 Quan-Hui Liu *et al.*, *Model-based evaluation of alternative reactive class closure strategies against COVID-19*, in «Nature Communications», 13, 2022, an 322.

15 Il documento è consultabile al seguente link: https://www.iss.it/documents/20126/0/Strategico+scuola+e+Protocollo+operativo+test_2021-2022+v5_Finale.pdf

16 Mattia Manica *et al.*, *Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy*, in «Nature Communications», 1, 2021, an 4570.

17 Filippo Trentini *et al.*, *Investigating the relationship between interventions, contact patterns, and SARS-CoV-2 transmissibility*, in «Epidemics», 40, 2022, an 100601.

18 Chiara Reno *et al.*, *The impact of health policies and vaccine rollout on the COVID-19 pandemic waves in Italy*, in «Health Policy and Technology», 11/2, 2022, an 100604; Michele Tizzani *et al.*, *Impact of tiered measures on social contact and mixing patterns of in Italy during the second wave of COVID-19*, in «BMC Public Health», 23, 2023, an 906.

19 G. Guzzetta *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*; M. Manica *et al.*, *Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy*; F. Trentini *et al.*, *Investigating the relationship between interventions, contact patterns, and SARS-CoV-2 transmissibility*.

6. Varianti di SARS-CoV-2 e vaccinazione

Con l'inizio del 2021, l'epidemiologia e la gravità clinica associate a SARS-CoV-2 hanno iniziato a modificarsi, talvolta molto rapidamente. Questo è avvenuto in seguito al susseguirsi di diverse ondate epidemiche sostenute da varianti emerse in differenti contesti geografici.

In un primo momento, le varianti venivano identificate con il nome del Paese in cui erano state rilevate per la prima volta, pur senza che ciò indicasse necessariamente la loro origine. Per evitare possibili connotazioni stigmatizzanti, le autorità sanitarie internazionali optarono successivamente per la classificazione tramite lettere dell'alfabeto greco.

La dinamica e l'impatto di queste varianti sono difficilmente interpretabili senza considerare l'effetto della campagna vaccinale contro SARS-CoV-2, avviata in Italia proprio all'inizio del 2021. Infatti, la trasmissibilità effettiva – quella osservata in specifiche condizioni epidemiologiche e potenzialmente diversa da quella intrinseca – può dipendere significativamente dal livello di copertura vaccinale raggiunto nelle diverse fasce di età al momento della comparsa delle varianti. Lo stesso può valere per le manifestazioni cliniche.

Il presente capitolo analizza la diffusione delle varianti e l'impatto delle coperture vaccinali, focalizzandosi sulla dimensione epidemiologica. Restano pertanto fuori dal perimetro di questa analisi le valutazioni sulle strategie di comunicazione istituzionale o sulle dinamiche politiche legate all'esitazione vaccinale.

6.1. *Tempi chiave delle varianti di SARS-CoV-2*

Il Centro FBK-HE ha realizzato analisi mirate a stimare le distribuzioni del periodo di incubazione, dell'intervallo seriale e del tempo di generazione, nonché a determinare la frazione di trasmissione pre-sintomatica associata alle nuove varianti. I risultati ottenuti indicano sostanzialmente variazioni minime rispetto alle stime relative al ceppo ancestrale del 2020.

Le stime presentate di seguito sono state realizzate nell'ambito della collaborazione con l'ISS e con l'Unità di Epidemiologia dell'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, che ha messo a disposizione dati di altissima qualità sul tracciamento dei contatti e il follow-up dei casi. La disponibilità a livello nazionale di dati di questo tipo e la sistematica integrazione nei sistemi di sorveglianza epidemiologica potrebbe consentire stime tempestive e accurate.

Studio pubblicato su «Epidemiology and Infection».¹ Questo articolo analizza i periodi di incubazione e i tempi di generazione delle varianti Alfa e Delta di SARS-CoV-2 utilizzando dati di tracciamento dei contatti raccolti nella provincia di Reggio Emilia nel 2021.

Lo studio ha stimato un periodo di incubazione medio di 4,9 giorni per la variante Alfa e di 4,5 giorni per la variante Delta. Questi risultati sono in linea con le stime precedenti per le varianti ancestrali del virus.

Il tempo di generazione intrinseco, che rappresenta il tempo medio tra l'infezione di un caso primario e quella di un caso secondario, è stato stimato in 7,12 giorni per la variante Alfa e in 6,52 giorni per la variante Delta.

Inoltre, l'intervallo seriale in famiglia, che misura il tempo tra l'insorgenza dei sintomi in un caso primario e in un caso secondario all'interno della stessa famiglia, è stato stimato in 2,43 giorni per Alfa e 2,74 giorni per Delta. Circa il 48-51% delle trasmissioni è avvenuto in fase pre-sintomatica per entrambe le varianti.

Lo studio ha utilizzato un approccio di inferenza bayesiana per stimare questi parametri, tenendo conto delle dinamiche di trasmissione all'interno delle famiglie e delle condizioni epidemiologiche specifiche del contesto italiano. I risultati suggeriscono che i periodi di incubazione e i tempi di generazione delle varianti Alfa e Delta sono comparabili a quelli dei lignaggi ancestrali, supportando l'adeguatezza delle misure di quarantena e isolamento simili a quelle adottate per le varianti precedenti.

L'articolo sottolinea l'importanza di ottenere stime specifiche per Paese dei tempi di generazione per informare le misure di salute pubblica e le analisi

epidemiologiche. I dati di alta qualità e la metodologia robusta utilizzata nello studio forniscono una base solida per comprendere meglio la trasmissione delle varianti di SARS-CoV-2.

Studio pubblicato su «The Lancet Regional Health – Europe».² Questo articolo esamina il tempo di generazione intrinseco della variante Omicron di SARS-CoV-2 attraverso uno studio osservazionale sulla trasmissione in famiglia. Condotta a Reggio Emilia nel gennaio 2022, lo studio ha analizzato 23.122 individui infetti, raggruppati in 8.903 famiglie, utilizzando un approccio bayesiano per stimare la distribuzione del tempo di generazione intrinseco e realizzato, l'intervallo seriale domestico e il contributo della trasmissione pre-sintomatica.

I risultati indicano un tempo di generazione intrinseco medio di 6,84 giorni e un tempo di generazione in famiglia realizzato medio di 3,59 giorni. L'intervallo seriale in famiglia è stato stimato a 2,38 giorni, con circa il 51% delle infezioni causate da individui sintomatici avvenute prima dell'insorgenza dei sintomi.

Questi risultati suggeriscono che il tempo di generazione intrinseco della variante Omicron potrebbe non essersi accorciato rispetto alle stime precedenti dei lignaggi ancestrali, Alfa e Delta, nello stesso contesto geografico. Lo studio sottolinea l'importanza della trasmissione pre-sintomatica nella diffusione di Omicron e fornisce stime utili per progettare protocolli di quarantena, isolamento e tracciamento dei contatti, oltre a supportare la sorveglianza epidemiologica. Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza delle stime rispetto a diverse ipotesi e sottogruppi di dati.

In sintesi, l'articolo fornisce una comprensione approfondita del tempo di generazione della variante Omicron, evidenziando che, nonostante un intervallo seriale più breve, il tempo di generazione intrinseco non è significativamente cambiato rispetto alle varianti precedenti. Queste informazioni sono determinanti per caratterizzare ulteriormente i modelli di trasmissione di Omicron e per valutare le politiche di salute pubblica.

Per quanto noto, è stato pubblicato un solo altro studio che ha fornito stime analoghe sul tempo di generazione in Italia. I risultati di tale lavoro sono confrontabili con quelli prodotti dal Centro FBK-HE per quanto riguarda le varianti Alfa e Delta, con tempi di generazione medi stimati rispettivamente in 5,7 e 6,5 giorni. Invece, lo studio riporta differenze più marcate per la variante Omicron, per la quale è stato stimato un tempo di generazione medio di 3,2 giorni.³

Per quanto riguarda il periodo di incubazione, un parametro generalmente meno influenzato dal contesto epidemiologico, le stime prodotte dal

Centro FBK-HE risultano coerenti con quelle riportate in una review sistematica sull'argomento.⁴ Questo lavoro riporta un periodo di incubazione medio di 5,0 giorni per la variante Alfa, di 4,4 giorni per la variante Delta e di 3,4 giorni per la variante Omicron.⁵

6.2. *Trasmissibilità delle varianti di SARS-CoV-2*

Il Centro FBK-HE ha condotto diverse analisi per stimare la trasmissibilità delle nuove varianti. Questi studi si basano sul lavoro di sorveglianza genomica del virus SARS-CoV-2 e delle sue varianti di interesse in Italia, svolto dall'ISS, che coordina una rete di laboratori attivi in tutte le Regioni. La raccolta sistematica delle sequenze genetiche di SARS-CoV-2 ha permesso di stimare la trasmissibilità relativa delle varianti sulla base dell'andamento della loro prevalenza nel tempo.

Studio pubblicato su «Eurosurveillance».⁶ Questo articolo esamina la prevalenza e la trasmissibilità relativa delle varianti Alfa e Gamma di SARS-CoV-2 in Italia nei primi mesi del 2021. Sono state condotte due indagini di sorveglianza genomica il 18 febbraio e il 18 marzo 2021, analizzando un totale di 3.243 campioni clinici.

I risultati mostrano che la variante Alfa era già dominante in molte regioni italiane il 18 febbraio, con una prevalenza nazionale del 54%, e ha quasi completamente sostituito il ceppo ancestrale entro il 18 marzo, raggiungendo una prevalenza dell'86%. La variante Gamma, invece, era presente in una proporzione significativa il 18 febbraio, quasi esclusivamente nell'Italia centrale, con una prevalenza del 19%, e la sua prevalenza è rimasta simile il 18 marzo.

Utilizzando un modello matematico, è stato stimato che la trasmissibilità relativa della variante Alfa era in media tra 1,55 e 1,57 volte quella del ceppo ancestrale. La trasmissibilità relativa della variante Gamma variava a seconda del grado di protezione crociata assunto, oscillando in media tra 1,12 e 1,39. La variante Gamma non è riuscita a competere con la variante Alfa, probabilmente a causa della sua minore trasmissibilità.

L'articolo sottolinea l'importanza di monitorare continuamente le varianti emergenti per contenere efficacemente le ondate e valutare l'impatto delle misure di intervento. Nonostante alcune limitazioni, come la dimensione del campione e le differenze regionali nelle misure di intervento, i risultati hanno fornito un quadro utile per valutare la trasmissibilità relativa delle varianti emergenti di SARS-CoV-2.

Studio pubblicato su «Eurosurveillance».⁷ Questo articolo esamina la rapida diffusione della variante Omicron di SARS-CoV-2 in Italia tra dicembre 2021 e gennaio 2022. La variante Omicron è stata rilevata per la prima volta in Italia nel novembre 2021 e in meno di un mese è diventata dominante nel paese.

Lo studio ha utilizzato dati provenienti da quattro indagini genomiche condotte in tutto il Paese, combinati con i registri epidemiologici del Sistema di Sorveglianza Integrata Nazionale. I risultati mostrano che Omicron ha rappresentato tra il 76,9% e l'80,2% delle infezioni notificate al 3 gennaio 2022, con un tempo di raddoppio di 2,7-3,3 giorni. Al 17 gennaio 2022, la variante Delta rappresentava meno del 6% dei casi.

Durante l'espansione di Omicron, i numeri di riproduzione netti stimati sono aumentati da 1,15 a un massimo di 1,83 per i casi sintomatici e da 1,14 a 1,36 per i casi ospedalizzati, mentre sono rimasti relativamente stabili per i casi che necessitavano di terapia intensiva.

Nonostante una riduzione della proporzione relativa, le infezioni da Delta sono aumentate in termini assoluti durante dicembre, contribuendo a un aumento delle ospedalizzazioni. Dopo la metà di gennaio, si è osservato un calo significativo dei numeri di riproduzione, con stime medie che sono scese sotto 1 tra il 10 e il 16 gennaio 2022.

Lo studio suggerisce che Omicron ha avuto un vantaggio di crescita marcato rispetto alla variante Delta, ma una minore gravità della malattia a livello di popolazione, probabilmente a causa dell'immunità residua contro esiti gravi acquisita dalla vaccinazione e da infezioni precedenti.

Questi risultati sottolineano l'importanza di combinare la sorveglianza genomica ed epidemiologica per monitorare le varianti circolanti e analizzare le tendenze epidemiologiche, supportando così le risposte di salute pubblica e migliorando la preparazione del sistema per future minacce epidemiche.

Per quanto noto, non sono stati pubblicati altri studi che abbiano fornito stime della trasmissibilità delle varianti di SARS-CoV-2 in Italia.

6.3. *Analisi del rischio epidemiologico associato alla variante Alfa*

Il 26 gennaio 2021 fu presentato al CTS un lavoro sul possibile impatto della variante Alfa in Italia, condotto nell'ambito della collaborazione con l'ISS.⁸ I risultati di questa analisi sono discussi in dettaglio nel seguito di questa sezione. La presentazione è allegata integralmente ai verbali del CTS ed è quindi facilmente consultabile da chi desideri approfondire.

La variante Alfa era stata individuata nel Regno Unito nel settembre 2020 e segnalata ufficialmente all'OMS nel dicembre 2020. Si era rapidamente diffusa in Europa e nel mondo, grazie a una maggiore trasmissibilità rispetto al ceppo ancestrale. Al momento della presentazione al CTS, permanevano molte incertezze su diversi aspetti: il grado di maggiore trasmissibilità, l'efficacia della vaccinazione, e la prevalenza iniziale della variante in Italia.

Tutto ciò suggeriva estrema cautela nell'analisi. Nell'impossibilità di prevedere con certezza l'evoluzione futura, fu presentata al CTS un'analisi volta a esplorare in modo trasparente le diverse variabili che avrebbero potuto influenzare l'andamento dell'epidemia.

È stato sviluppato un modello matematico che assumeva la circolazione di due virus: il ceppo ancestrale del 2020 e la nuova variante Alfa. Si è assunto:

- protezione crociata, cioè l'infezione con uno ceppo conferisce immunità anche contro l'altro;
- lo stesso tempo di generazione per i due ceppi, pari a 6,6 giorni in media, come stimato nel 2020⁹ e successivamente confermato;¹⁰
- che l' R_t del ceppo ancestrale fosse a valori prossimi a 1 (range esplorato: 0,8 – 1,2), in accordo con le stime basate sui dati della sorveglianza integrata;
- che la variante Alfa fosse maggiormente trasmissibile del 50% (range esplorato: 30%-70%),¹¹ valori successivamente confermati da uno studio specifico per l'Italia;¹²
- che la prevalenza iniziale della variante Alfa fosse all'1% (range esplorato: 0.5% – 25%), in linea con le stime francesi (1,4%).¹³
- che l'immunità iniziale della popolazione fosse pari al 15% (range esplorato: 10% – 30%).¹⁴
- che il numero iniziale di infetti fosse circa 60.000, sulla base di circa 15.000 casi giornalieri notificati in quel periodo e di un tasso di notifica del 25%.¹⁵

Si è quindi valutato in modo sistematico come l'andamento dell'epidemia potesse essere influenzato dai diversi parametri considerati e dal grado di incertezza associato a ciascuno di essi.

Le simulazioni suggerivano che qualora la trasmissibilità della variante Alfa fosse risultata superiore del 50% o più rispetto al ceppo ancestrale, sarebbe stato difficile contenerne l'impatto con le sole misure previ-

ste per la “zona gialla”. Inoltre, la variante Alfa avrebbe potuto diventare prevalente in Italia nell’arco di circa 50 giorni.

Le simulazioni evidenziavano, tuttavia, che in uno scenario con una trasmissibilità aumentata solo del 30%, l’epidemia sarebbe risultata più gestibile e il suo impatto sarebbe stato più diluito nel tempo.

Le simulazioni suggerivano inoltre che la velocità con cui la variante Alfa sarebbe divenuta prevalente dipendeva in modo sostanziale dalla sua prevalenza iniziale sul territorio nazionale. Per tale motivo, esisteva un margine significativo di incertezza riguardo alla tempistica dell’ondata epidemica associata alla diffusione della variante Alfa.

Rappresentava fonte di incertezza anche l’andamento della campagna vaccinale, avviata da poco tempo in quel periodo. Siccome la crescita della copertura vaccinale era ancora incerta, sarebbe stato necessario rivalutare attentamente in seguito i risultati alla luce degli effetti sia in termini di protezione individuale sia di riduzione della trasmissibilità.

Inoltre, la persistente circolazione del ceppo ancestrale poteva mantenere una stima di R_t complessivamente bassa, nonostante la maggiore trasmissibilità potenziale della variante Alfa, ritardando così l’emersione di segnali di allerta epidemiologica nelle fasi iniziali.

Sul piano dell’evidenza epidemiologica successiva, la maggiore trasmissibilità della variante Alfa fu stimata di circa il 50%. La variante Alfa divenne rapidamente dominante (al 18 febbraio 2021 la prevalenza era già del 53,1% in Italia)¹⁶ e si registrò una nuova ondata epidemica significativa nel tardo inverno del 2021.

In sintesi, l’obiettivo era quello di fornire valutazioni epidemiologiche e analisi di scenario, non previsioni deterministiche. Questo approccio, fondato sulla valutazione del rischio e sulla trasparenza metodologica, è stato il principio guida del lavoro del Centro FBK-HE durante tutta la pandemia.

Infine, coerentemente con il metodo di lavoro adottato per tutta la durata della pandemia, anche in questo caso i risultati delle analisi, inizialmente presentati in anteprima al CTS, sono stati successivamente pubblicati su rivista scientifica.¹⁷

Disporre di metodologie per valutare la trasmissibilità delle varianti emergenti ha guidato l’implementazione la realizzazione delle “flash survey” virologiche da parte dell’ISS, uno strumento rivelatosi di fondamentale importanza per la sorveglianza e la comprensione dell’epidemiologia delle varianti nei periodi successivi (Figura 10).

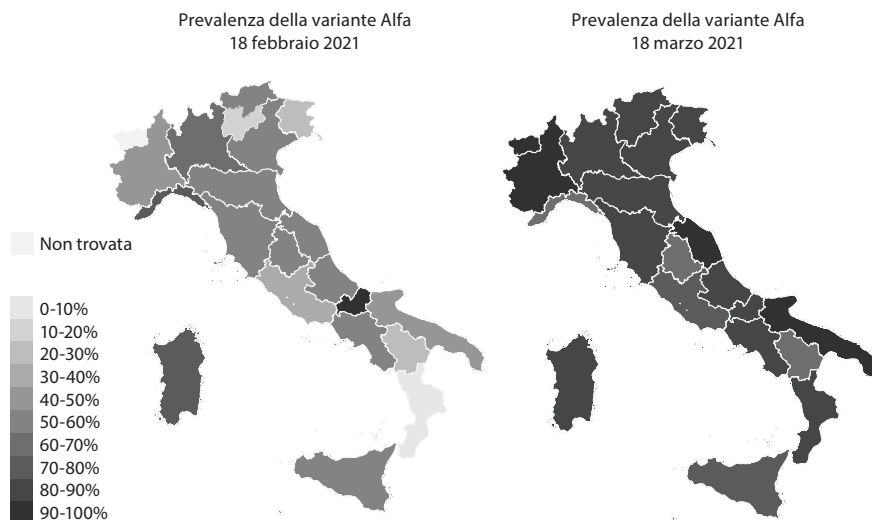


Figura 10. *Prevalenza della variante Alfa a livello regionale al 18 febbraio 2021 e al 18 marzo 2021 come risultante dalle flash survey condotte dai Laboratori Regionali e coordinate dall'ISS. Sebbene i dati siano disaggregati per regione, il disegno campionario è stato strutturato per garantire la significatività statistica esclusivamente a livello di macro-area (Nord, Centro, Sud e Isole). Fonte: Adattato da pubblicazione su «Eurosurveillance».*¹⁸

6.4. Efficacia dei vaccini contro SARS-CoV-2

La stima dell'efficacia vaccinale è un tema complesso e centrale nella valutazione delle strategie di immunizzazione contro le malattie infettive, come il COVID-19. Si distingue tra efficacia clinica (*efficacy*), efficacia pratica (*effectiveness*) e impatto a livello di popolazione, concetti correlati ma distinti.

- **Efficacia teorica (*efficacy*):** indica la protezione offerta dal vaccino in condizioni ideali, come in uno studio clinico randomizzato controllato. Misura la riduzione del rischio di infezione o di malattia tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati in un contesto altamente controllato, senza l'influenza di fattori esterni come l'aderenza alla vaccinazione o la diffusione di varianti del virus.

L'efficacy è quindi una stima “pura” della capacità biologica del vaccino di prevenire l'infezione o la malattia. Sebbene la maggior parte degli studi clinici di fase III sui vaccini COVID-19 sia stata condotta all'estero, l'Italia ha partecipato attivamente alla ricerca e alla valutazione dell'efficacy dei vaccini.

- **Efficacia pratica (*effectiveness*):** rappresenta la protezione osservata nella popolazione reale, cioè in condizioni operative quotidiane. Include fattori come la reale copertura vaccinale, la variabilità tra individui nella risposta immunitaria, la circolazione di varianti diverse da quelle presenti negli studi clinici e i comportamenti individuali.

L'*effectiveness* riflette quindi l'effetto del vaccino nella vita reale e può differire dall'efficacy stimata negli studi clinici. L'ISS ha realizzato numerosi studi di rilievo sull'*effectiveness* dei vaccini COVID-19. Alcuni di questi, volti a determinare l'entità e la durata dell'immunità, sono stati realizzati con il contributo del Centro FBK-HE.¹⁹

- **Impatto a livello di popolazione:** va oltre la protezione individuale e considera come la vaccinazione modifica la dinamica dell'epidemia nella popolazione. Qui entrano in gioco concetti di immunità di gregge e riduzione della trasmissibilità: un vaccino che riduce sia la probabilità di infezione sia la probabilità di trasmettere il virus contribuisce a rallentare o interrompere la catena di trasmissione.

L'impatto a livello di popolazione può essere stimato tramite modelli matematici epidemiologici, che tengono conto di variabili come la copertura vaccinale, la riduzione della suscettibilità, la riduzione della trasmissibilità e l'interazione tra diversi gruppi della popolazione.

Il Centro FBK-HE, in stretta collaborazione con l'ISS, ha condotto studi focalizzati sull'impatto a livello di popolazione. I risultati, presentati di seguito, evidenziano il ruolo determinante della campagna di vaccinazione nella riduzione della trasmissibilità del virus, dei casi gravi e critici e della mortalità. Tali riduzioni si sono manifestate progressivamente dall'inizio del 2021 fino ai primi mesi del 2022, con la conclusione della prima ondata legata alla variante Omicron BA.1. Il Centro FBK-HE non ha esteso le analisi ai periodi successivi; studi successivi hanno invece valutato la

durata dell'immunità da vaccino e l'impatto di eventuali bias metodologici nelle stime di efficacia vaccinale.

Studio pubblicato su «Nature Communications».²⁰ L'articolo esamina l'impatto della campagna di vaccinazione contro il COVID-19 in Italia e le prospettive future per convivere con il virus. Utilizzando un modello matematico, è stato valutato l'effetto della vaccinazione a partire dal 27 dicembre 2020 e sono stati analizzati scenari futuri dopo l'emergere della variante Delta.

Entro il 30 giugno 2021, la vaccinazione potrebbe aver permesso di riprendere circa la metà dei contatti sociali pre-pandemia. In assenza di vaccinazione, lo stesso numero di casi sarebbe stato raggiunto riprendendo solo un terzo dei contatti pre-pandemia, e con probabilmente 12.100 (95% CI: 6.600-21.000) morti in più (+27%; 95% CI: 15-47%).

La vaccinazione ha probabilmente compensato l'effetto della variante Delta nell'estate 2021. È stato stimato che, se un vaccino pediatrico fosse stato autorizzato e si fosse raggiunta una copertura superiore al 90% in tutte le fasce d'età, si sarebbe potuto immaginare un ritorno alla società pre-pandemica. Aumentare la copertura vaccinale avrebbe comunque consentito ulteriori riaperture anche in assenza di un vaccino pediatrico.

Il modello utilizzato tiene conto dell'immunità della popolazione acquisita sia tramite infezione che vaccinazione, e del decadimento dell'immunità nel tempo. Sono stati considerati diversi scenari di copertura vaccinale futura e valutato il numero di riproduzione effettivo per diversi livelli di attività sociale.

I risultati suggerivano che, nonostante l'alta trasmissibilità della variante Delta, l'espansione della copertura vaccinale avrebbe potuto permettere un significativo aumento dell'attività sociale mantenendo il numero di riproduzione sotto la soglia epidemica.

Tuttavia, un ritorno completo alla vita pre-pandemica non sarebbe stato possibile senza rischi di ulteriori ondate pandemiche. L'articolo sottolinea l'importanza della vaccinazione per ridurre i decessi, riaprire le attività sociali e ridurre i rischi di ulteriori ondate epidemiche.

Studio pubblicato su «Nature Human Behaviour».²¹ L'articolo discute l'importanza delle misure non farmaceutiche (NPI) in Cina per prevenire la diffusione di SARS-CoV-2, anche durante il periodo in cui i vaccini erano distribuiti. Nonostante la vaccinazione fosse in corso in oltre 200 paesi, la Cina avrebbe dovuto mantenere NPI rigorose per almeno un anno dopo l'inizio della vaccinazione per evitare che i focolai locali si trasformassero in epidemie diffuse.

Il modello di trasmissione di SARS-CoV-2 sviluppato per la Cina suggerisce che, se le NPI possono mantenere il numero di riproduzione R_t intorno a 1,3,

l'effetto sinergico delle NPI e della vaccinazione potrebbe ridurre il carico sanitario di COVID-19 fino al 99% e portare R_t sotto la soglia epidemica in circa 9 mesi. Tuttavia, se R_t aumentasse a 1,5, potrebbe verificarsi un'epidemia significativa con un alto numero di decessi. La capacità di distribuzione giornaliera dei vaccini rappresenta un fattore critico: un aumento della capacità a 10-15 milioni di dosi al giorno potrebbe consentire un allentamento delle NPI dopo 6-9 mesi dall'inizio della vaccinazione.

La priorità nella vaccinazione è stata data ai lavoratori essenziali e agli anziani, ma la strategia ottimale dipende dal tasso di trasmissione. L'articolo sottolineava anche l'importanza di monitorare le varianti del virus, che potrebbero ridurre l'efficacia della vaccinazione.

In sintesi, mentre la vaccinazione era fondamentale per ridurre il carico sanitario di COVID-19, le NPI rimanevano essenziali per prevenire epidemie diffuse in Cina fino a quando non si fosse raggiunta un'immunità sufficiente nella popolazione.

Studio pubblicato su «JAMA Network Open».²² Questo articolo è una revisione sistematica e una meta-analisi che esamina la diminuzione dell'efficacia dei vaccini COVID-19 nel tempo, in particolare contro le varianti Delta e Omicron. Sono stati analizzati 40 studi per stimare l'efficacia del vaccino a diversi intervalli temporali dopo la somministrazione dell'ultima dose, sia per il ciclo di vaccinazione primario che per la dose di richiamo.

I risultati mostrano che l'efficacia dei vaccini contro l'infezione sintomatica e confermata in laboratorio da Omicron è inizialmente più bassa e diminuisce più rapidamente rispetto all'efficacia contro la variante Delta. Sei mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario, l'efficacia contro l'infezione sintomatica da Omicron potrebbe scendere al di sotto del 20%, mentre nove mesi dopo una dose di richiamo, l'efficacia potrebbe essere inferiore al 30%. In confronto, l'efficacia contro la variante Delta potrebbe rimanere più alta e diminuire più lentamente.

L'analisi ha anche evidenziato che la somministrazione di una dose di richiamo potrebbe ripristinare l'efficacia del vaccino a livelli simili a quelli osservati subito dopo il ciclo primario, ma questa protezione potrebbe diminuire rapidamente nel tempo.

È stato utilizzato un modello di decadimento esponenziale per descrivere la diminuzione dell'efficacia del vaccino, modello che si è dimostrato efficace nel catturare le tendenze temporali osservate nei dati.

Le implicazioni di questi risultati sono significative per la pianificazione delle future campagne di vaccinazione, suggerendo la necessità di dosi di richiamo regolari per mantenere un alto livello di protezione nella popolazione. Tuttavia, si osserva che le stime dell'efficacia del vaccino contro

L'infezione confermata in laboratorio devono essere interpretate con cautela, poiché possono includere un mix di infezioni sintomatiche e asintomatiche. Si sottolinea infine che lo studio non ha valutato la protezione nei confronti degli esiti gravi della malattia, inclusi i ricoveri ospedalieri e la mortalità. Evidenze provenienti da altri studi indicavano che tale protezione poteva rimanere sostanzialmente più elevata rispetto a quella osservata contro l'infezione sintomatica.

Studio pubblicato su «Influenza and Other Respiratory Viruses».²³ Questo articolo analizza i primi due anni della pandemia da COVID-19 in Italia, concentrandosi sui cambiamenti nel tasso di accertamento delle infezioni da SARS-CoV-2 (IAR), nel tasso di ospedalizzazione (IHR), nel tasso di ricovero in terapia intensiva (IIR) e nel tasso di letalità (IFR). Utilizzando un modello matematico di trasmissione di SARS-CoV-2, sono state stimate le infezioni avvenute in Italia tra febbraio 2020 e febbraio 2022, confrontando i risultati con i dati di sorveglianza nazionale.

Durante la prima fase della pandemia, caratterizzata da un lockdown nazionale, l'IAR medio potrebbe essere stato al 15% circa, mentre nella seconda fase, con un aumento della capacità di test, potrebbe essere salito al 40%. Tuttavia, con l'emergere delle varianti Alfa, Delta e Omicron, l'IAR potrebbe essere diminuito a circa il 20%, probabilmente a causa di test domestici non notificati e di un aumento delle infezioni asintomatiche dovute alla vaccinazione.

L'IHR, l'IIR e l'IFR potrebbero essere tutti diminuiti progressivamente nel tempo. Durante la fase Omicron, l'IHR medio potrebbe essere sceso allo 0,24%, l'IIR medio allo 0,015% e l'IFR medio allo 0,05%, rappresentando una riduzione significativa rispetto alla prima fase della pandemia. Questa diminuzione potrebbe essere stata causata da una combinazione di fattori, tra cui il miglioramento della gestione dei pazienti, la campagna di vaccinazione e una minore gravità intrinseca della variante Omicron.

Il modello proposto non permette di distinguere il peso relativo dei singoli fattori nella riduzione della gravità delle infezioni, ma fornisce stime coerenti con i dati di prevalenza sierologica in Europa. Infine, nonostante l'elevato numero di infezioni da variante Omicron, l'impatto sul sistema sanitario è stato gestibile, sottolineando l'importanza della sorveglianza genomica continua per monitorare l'emergere di nuove varianti.

Studio pubblicato su «International Journal of Epidemiology».²⁴ Questo articolo esamina l'impatto delle infezioni non segnalate sulle stime dell'efficacia del vaccino (VE) derivate da studi di coorte retrospettivi. Utilizzando un modello stocastico a base individuale, è stata simulata la dinamica di trasmissione di un virus respiratorio e una campagna di vaccinazione su larga scala.

Il modello genera dati sintetici a livello individuale per studi osservazionali di coorte, utilizzati per stimare la VE. Lo scenario di base considera un tasso di attacco annuale del 22,5% e un tasso di notifica del 30%, uguale tra vaccinati e non vaccinati. Sono stati esplorati quattordici scenari alternativi, modificando uno o più assunti di base per valutare come la sotto segnalazione possa influenzare le stime della VE.

I risultati mostrano che le stime della VE possono essere accurate quando si assumono tassi di notifica omogenei, anche a livelli bassi (10%) e tassi di attacco moderati (<50%). Tuttavia, un sostanziale bias verso il basso potrebbe emergere con tassi di attacco superiori al 50%.

Differenze nei tassi di notifica tra vaccinati e non vaccinati possono influenzare in modo sostanziale le stime della VE, con un bias verso il basso se i casi nei vaccinati sono più probabilmente segnalati e verso l'alto altrimenti. L'uso di individui recentemente vaccinati come gruppo di riferimento potrebbe ridurre il bias derivante da eterogeneità nei tassi di notifica.

Lo studio sottolinea l'importanza di monitorare la qualità dei dati e comprendere i bias negli studi osservazionali per informare adeguatamente le decisioni di sanità pubblica. In sintesi, le infezioni non segnalate possono influenzare significativamente le stime della VE, specialmente in presenza di alti tassi di attacco o differenze nei rapporti di segnalazione tra gruppi vaccinati e non vaccinati.

La produzione scientifica italiana su questi temi è significativa e, nel complesso, risulta ampiamente coerente nel supportare l'efficacia della vaccinazione nel ridurre il numero di casi, le ospedalizzazioni e i decessi.²⁵

Note

1 Mattia Manica *et al.*, *Estimation of the incubation period and generation time of SARS-CoV-2 Alpha and Delta variants from contact tracing data*, in «Epidemiology and Infection», 2023, 151, an e5.

2 Mattia Manica *et al.*, *Intrinsic generation time of the SARS-CoV-2 Omicron variant: An observational study of household transmission*, in «The Lancet Regional Health – Europe», 2022, 19, an 100446.

3 Eugenio Lippiello *et al.*, *Estimating generation time of SARS-CoV-2 variants in Italy from the daily incidence rate*, in «Scientific Reports», 2023, 13, an 11543.

4 Yu Wu *et al.*, *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains*, in «JAMA Network Open», 2022, 5/8, an e2228008.

5 Yu Wu *et al.*, *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains*.

6 Paola Stefanelli *et al.*, *Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021*, in «Eurosurveillance», 2022, 27/5, an pii=2100429.

7 Paola Stefanelli *et al.*, *Tracking the progressive spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Italy, December 2021 to January 2022*, in «Eurosurveillance», 2022, 27/45, an pii=2200125.

8 Stefano Merler, *Ripartenza dopo Natale e VOC*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 26 gennaio 2021

9 D. Cereda *et al.*, *The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy*.

10 M. Manica *et al.*, *Estimation of the incubation period and generation time of SARS-CoV-2 Alpha and Delta variants from contact tracing data*.

11 Nicholas G. Davies *et al.*, *Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England*, in «Medrxiv», 26/12/2020 (pubblicato successivamente col titolo *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*, in «Science», 372/6538, 2021).

12 P. Stefanelli *et al.*, *Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021*.

13 Chiara E. Sabbatini *et al.*, *Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios*, in «INSERM Report», 26, 2021.

14 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

15 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

16 P. Stefanelli *et al.*, *Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021*.

17 P. Stefanelli *et al.*, *Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021*.

18 Ibidem.

19 Giorgio Fedele *et al.*, *Evaluation of humoral and cellular response to four vaccines against COVID-19 in different age groups: a longitudinal study*, in «Frontiers in Immunology», 13, 2022, an 1021396; Giorgio Fedele *et al.*, *A 12-month follow-up of the immune response to SARS-CoV-2 primary vaccination: evidence from a real-world study*, in «Frontiers in Immunology», 14, 2023, an 1272119.

20 Valentina Marziano *et al.*, *The effect of COVID-19 vaccination in Italy and perspectives for living with the virus*, in «Nature Communications», 12, 2021, an 7272.

21 Juan Yang *et al.*, *Despite vaccination, China needs non-pharmaceutical interventions to prevent widespread outbreaks of COVID-19 in 2021*, in «Nature Human Behaviour», 5, 2021, pp. 1009-1020.

22 Francesco Menegale *et al.*, *Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis*, in «JAMA Network Open», 6/5, 2023, an e2310650.

23 Valentina Marziano *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 infections and associated changes in COVID-19 severity and fatality*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 17/8, 2023, an e13181.

24 Chiara Sacco *et al.*, *The impact of underreported infections on vaccine effectiveness estimates derived from retrospective cohort studies*, in «International Journal of Epidemiology», 53/3, 2024, an dyae077.

25 Andrea Marcellusi *et al.*, *The Impact of COVID-19 Vaccination on the Italian Healthcare System: A Scenario Analysis*, in «Clinical Drug Investigation», 42, 2022, pp. 237-242; Chiara Sacco *et al.*, *Estimating averted COVID-19 cases, hospitalisations, intensive care unit admissions and deaths by COVID-19 vaccination, Italy, January–September 2021*, in «Eurosurveillance», 26/47, 2021, an pii=2101001; Nicola Parolini *et al.*, *Modelling the COVID-19 epidemic and the vaccination campaign in Italy by the SUIHTER model*, in «Infectious Disease Modelling», 7/2, 2022, pp. 45-63.

7. Calcolo di R_t e proiezioni a breve termine

Nel capitolo verranno illustrati in dettaglio i metodi sviluppati per la stima della trasmissibilità di SARS-CoV-2 in Italia e per la realizzazione di proiezioni a breve termine dell'occupazione di posti letto in area medica e terapia intensiva. Le metodologie descritte sono documentate e rese pubblicamente disponibili sul sito dell'ISS.¹

Coerentemente con il proprio mandato scientifico, il Centro FBK-HE ha mantenuto un ruolo di supporto tecnico, distinto dai processi decisionali che hanno portato prima all'istituzione del sistema di monitoraggio del 30 aprile 2020 – che includeva il calcolo di R_t da casi sintomatici e ospedalizzati – e poi al DPCM del 3 novembre 2020 – con l' R_t utilizzato come valore di soglia per l'attivazione delle misure.

Il calcolo degli indicatori di trasmissibilità è stato oggetto della collaborazione scientifica con l'ISS fin da febbraio 2020, come testimoniato dai numerosi articoli scientifici prodotti nel corso della pandemia e basati su questi indicatori.² I metodi adottati in quel periodo sono gli stessi tuttora utilizzati.³

In una riunione tenuta l'8 giugno 2020 il metodo di stima è stato spiegato ai referenti di tutte le Regioni e Province Autonome, approfondendo gli aspetti positivi e i punti deboli del metodo. In quella occasione è stato anche reso disponibile il codice per il calcolo della trasmissibilità.⁴ Regioni e Province Autonome erano quindi in grado di calcolare e valutare le stime di trasmissibilità anche senza il supporto del Centro FBK-HE, oltre ad avere la responsabilità di trasmettere e verificare tutti i dati e gli indicatori, condivisi con l'ISS e la Cabina di Regia del Ministero della Salute.

7.1. Stime della trasmissibilità di SARS-COV-2 in Italia

La stima della trasmissibilità di SARS-COV-2 viene effettuata con un metodo statistico consolidato,⁵ uno tra i più utilizzati al mondo per valutare la trasmissibilità del virus. In particolare, il Centro FBK-HE utilizza questo metodo fin da gennaio 2020 per stimare la trasmissibilità in Cina e fin da febbraio 2020 per stimare la trasmissibilità in Italia.

Il motivo alla base di questa scelta è che il metodo proposto da Cori e colleghi si basa su una semplice statistica sui dati delle nuove infezioni giornaliere. Non richiede in particolare nessuna ipotesi sui meccanismi di trasmissione del virus, come invece richiedono le stime basate su tecniche di modellistica matematica. Non richiede inoltre di assumere crescita esponenziale dell'epidemia, come richiesto da altre tecniche basate sull'analisi del tasso di crescita dei casi. Infatti, durante epidemie controllate (come COVID-19) l'ipotesi di crescita esponenziale può essere sbagliata.

Una descrizione sintetica del metodo utilizzato e delle sue limitazioni è disponibile sul sito dell'ISS.⁶ Nel seguito viene invece presentata una descrizione approfondita e dettagliata del metodo.

Stima della trasmissibilità giornaliera da casi sintomatici, $G(t)$

Per le stime si utilizzano le curve epidemiche dei casi sintomatici organizzati per data di inizio sintomi (Figura 11).

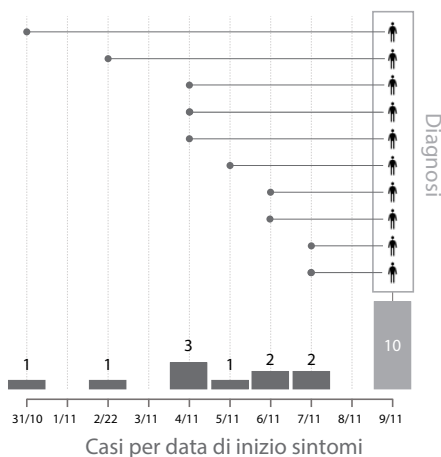


Figura 11. Ricostruzione della serie temporale dei casi per data di inizio sintomi. I casi identificati al momento della diagnosi vengono retrodatati sulla base delle informazioni fornite dai pazienti sulla comparsa dei sintomi. Ciò consente di collocare i contagi nel momento noto più prossimo all'evento di infezione, dato difficilmente osservabile.

Il metodo sviluppato da Cori e colleghi fornisce una stima della distribuzione a posteriori della trasmissibilità giornaliera $G(t)$ basata su un algoritmo Markov Chain Monte Carlo (MCMC) applicato alla seguente funzione di verosimiglianza:

$$L = \prod_{t=1}^T P \left(C(t) - I(t); G(t) \sum_s l(s) C(t - s) \right)$$

dove, oltre a $G(t)$:

- $P(k; \lambda)$ è la densità di una distribuzione Poisson, ovvero la probabilità di osservare k eventi se questi avvengono a una frequenza media λ ; L permette di confrontare a ogni tempo t il numero di casi stimati con l'equazione di rinnovamento – renewal equation, $G(t) \sum_s l(s) C(t - s)$, con i casi trasmessi localmente, $C(t) - I(t)$.
- $C(t)$ è il numero di casi sintomatici con data di inizio sintomi al giorno t , con $t = 0, \dots, T$;
- $I(t)$ è il numero di casi sintomatici importati da un'altra regione o dall'estero aventi data inizio sintomi nel giorno t ; essendo un sottoinsieme di $C(t)$, si ha che $C(t) \geq I(t)$ a ogni $t = 0, \dots, T$; si noti che nella funzione di verosimiglianza i casi importati contribuiscono alla trasmissione locale dell'infezione (λ) ma non sono conteggiati nelle infezioni locali (k);
- $l(t)$ è la distribuzione del tempo di generazione (il tempo che passa tra l'infezione di un caso indice e l'infezione dei casi generati), approssimato con l'intervallo seriale (il tempo che passa tra l'emergenza dei sintomi in un caso indice e l'emergenza dei sintomi nei casi generati). L'intervallo seriale segue una distribuzione gamma con parametri di shape = 1.87 e rate = 0.28, stimata su dati della Regione Lombardia.⁷ Queste stime non sono cambiate in maniera sostanziale con l'arrivo delle nuove varianti.⁸

Nota tecnica. L'algoritmo MCMC permette di stimare la distribuzione a posteriori della trasmissibilità giornaliera $G(t)$ ad ogni tempo $t = 1, \dots, T$, da cui è in particolare possibile calcolare media e intervalli di credibilità al 95%, indicato per brevità come 95% CI (Figura 12).

In breve, per ogni tempo t , MCMC produce N campionamenti di $G(t)$, $G_1(t), \dots, G_N(t)$, dove N è la lunghezza della catena di Markov dopo aver

escluso il periodo di burn-in (con $N = 10.000$). Questi valori servono per stimare la distribuzione a posteriori di $G(t)$ per ogni tempo t . La media di $G(t)$, ad esempio, è semplicemente calcolata come

$$\bar{G}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N G_i(t)$$

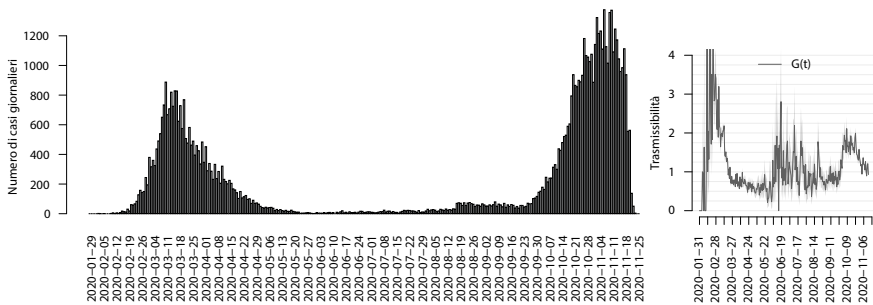


Figura 12. Sinistra: serie temporale del numero di casi $C(t)$ per data di inizio sintomi in Emilia-Romagna. Destra: distribuzione della trasmissibilità giornaliera $G(t)$ (linea continua: media; area ombreggiata: 95% CI). Sono osservabili i picchi di trasmissibilità legati alla prima onda (febbraio-marzo 2020), i picchi estivi associati a piccoli focolai, come quelli osservati nel settore della distribuzione, il picco di Ferragosto, e la seconda onda (ottobre-novembre 2020). Le stime hanno ampia variabilità stocastica, soprattutto per quanto riguarda il periodo estivo, complessivamente caratterizzato da un numero piccolo di casi.

Stima della trasmissibilità puntuale da casi sintomatici, $R(t)$

Poiché la trasmissibilità giornaliera $G(t)$ può essere influenzata da eventi particolari (che possono risultare in valori di trasmissibilità anormalmente alti o bassi), si considera più rappresentativa della situazione al tempo t il valore medio dell'ultima settimana (7 giorni, corrispondenti a circa un tempo di generazione). L'algoritmo sopra descritto può essere utilizzato per stimare la distribuzione a posteriori delle variabili casuali, in questo modo:

$$R(t) = \frac{1}{7} \sum_{s=0}^6 G(t-s)$$

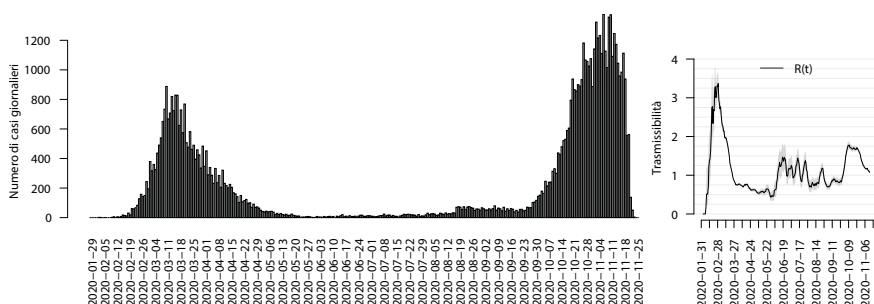


Figura 13. Sinistra: serie temporale del numero di casi $C(t)$ per data di inizio sintomi in Emilia-Romagna. Destra: distribuzione della trasmissibilità puntuale $R(t)$ (linea continua: media; area ombreggiata: 95%CI). I picchi di trasmissibilità legati alla prima onda (febbraio-marzo 2020), i picchi estivi associati a piccoli focolai, come quelli osservati nel settore della distribuzione, il picco di Ferragosto, e la seconda onda (ottobre-novembre 2020), sono molto meglio identificabili rispetto alle stime giornaliere fornite da $G(t)$.

Si vedano ad esempio i già citati studi per stime di $R(t)$ nelle diverse regioni e province italiane.⁹ Come per la trasmissibilità giornaliera $G(t)$, è possibile stimare la distribuzione a posteriori di $R(t)$, definita come stima puntuale per distinguerla da un valore medio descritto più avanti, da cui è in particolare possibile calcolare media e intervalli di credibilità al 95% (Figura 13). I valori medi e gli intervalli di credibilità di $R(t)$ sono quelli utilizzati dalla cabina di regia per il monitoraggio regionale durante la pandemia.

Nota tecnica. La distribuzione di $R(t)$ viene campionata utilizzando tutti i valori della catena di Markov, cioè i valori di $G(t)$ campionati durante il processo di stima con MCMC. Questi valori servono direttamente per stimare la distribuzione a posteriori di $G(t)$, come visto sopra. Inoltre, ad ogni passo di MCMC, si può definire

$$R_i(t) = \frac{1}{7} \sum_{s=0}^6 G_i(t-s)$$

per $i=1, \dots, N$

Questi N valori possono essere utilizzati per stimare la distribuzione a posteriori $R(t)$. La media, in particolare, è definita come

$$\bar{R}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N R_i(t)$$

Stima della trasmissibilità media da casi sintomatici, $\bar{M}(t)$

È inoltre utile calcolare la variabilità dei valori medi $\bar{R}(t)$ per capire ad esempio se le stime sono stabili nel tempo, oppure sono caratterizzate da qualche trend di crescita o decrescita, oppure fluttuano in un intervallo molto ampio (ad esempio perché il numero di casi $C(t)$ è basso e c'è alta incertezza statistica). A tale scopo si considera il valore

$$\bar{M}(t) = \frac{1}{14} \sum_{s=0}^{13} \bar{R}(t-s)$$

dove $\bar{R}(t)$ è il valore medio della distribuzione $R(t)$, al tempo t . Questa stima era riportata nei bollettini ISS. Oltre a $\bar{M}(t)$, i bollettini ISS riportavano il minimo e il massimo sui 14 giorni del 95% percentile delle distribuzioni $R(t)$, ovvero

$$M_{\min}(t) = \min \{R_{0.025}(t-13), R_{0.025}(t-12), \dots, R_{0.025}(t)\}$$

e

$$M_{\max}(t) = \max \{R_{0.975}(t-13), R_{0.975}(t-12), \dots, R_{0.975}(t)\}$$

dove $R_q(t)$ indica il q -quantile della distribuzione (Figura 14).

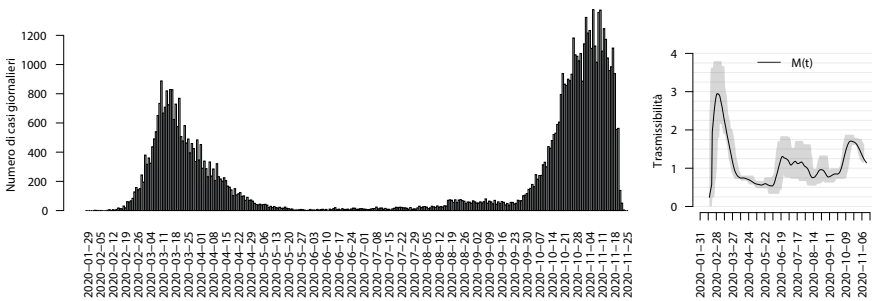


Figura 14. Sinistra: serie temporale del numero di casi $C(t)$ per data di inizio sintomi in Emilia-Romagna. Destra: distribuzione della trasmissibilità media $M(t)$ (linea continua) e range (area ombreggiata). I picchi di trasmissibilità legati alla prima onda (febbraio-marzo 2020), i picchi estivi associati a piccoli focolai, come quelli osservati nel settore della distribuzione, il picco di Ferragosto, e la seconda onda (ottobre-novembre 2020), sono meglio identificabili rispetto alle stime fornite da $G(t)$. I range riportati danno conto sia dell'alta variabilità delle stime sui focolai estivi, che dei periodi in cui la trasmissibilità è variata significativamente (es. fase di crescita e decrescita sia nella prima che nella seconda onda).

Il confronto tra le diverse stime è mostrato in Figura 15.

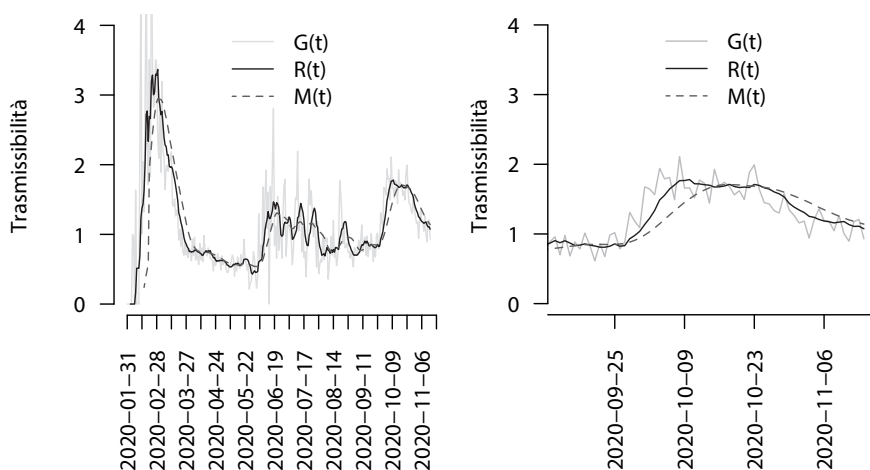


Figura 15. Confronto tra i valori medi $\bar{G}(t)$, $\bar{R}(t)$ e $\bar{M}(t)$ in Emilia-Romagna da inizio epidemia (sinistra) e finestra riferita alla seconda ondata (destra).

Stima della trasmissibilità puntuale da casi ospedalizzati

La stima puntuale da casi ospedalizzati, che chiamiamo $R^{\text{hosp}}(t)$, viene prodotta con gli stessi metodi descritti sopra solo che $C(t)$ rappresenta in questo caso il numero di nuovi casi ospedalizzati al tempo t , cioè si considera il numero di casi ospedalizzati per data di ospedalizzazione, traslati indietro di 3 giorni per tenere conto del ritardo medio tra data inizio sintomi e data di ospedalizzazione (Figura 16).

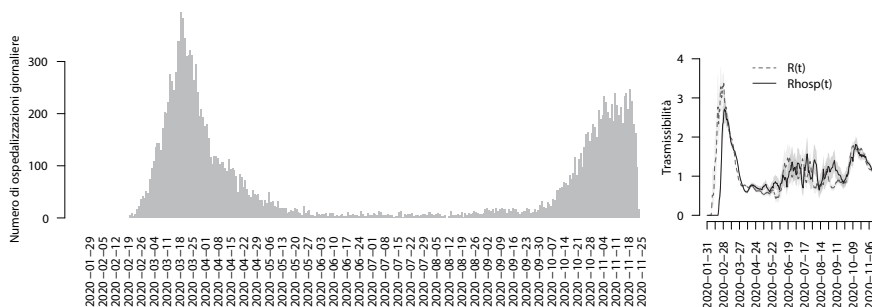


Figura 16. Sinistra: serie temporale del numero di casi ospedalizzati $C(t)$ per data di ospedalizzazione in Emilia-Romagna. Destra: confronto tra la distribuzione della trasmissibilità puntuale $R(t)$ (linea tratteggiata) e la distribuzione della trasmissibilità puntuale da ospedalizzazioni $R^{hosp}(t)$ (linea continua). Le linee continue rappresentano i valori medi, le aree ombreggiate rappresentano i 95%CI. Nei periodi caratterizzati da alta incidenza (es. prima e seconda onda) le stime delle distribuzioni $R(t)$ e $R^{hosp}(t)$ sono molto coerenti. Questa coerenza diminuisce sostanzialmente durante il periodo estivo caratterizzato da bassa incidenza.

Stime della trasmissibilità puntuale con tecniche di data imputation

I dati sulle infezioni sintomatiche e sulle ospedalizzazioni vengono comunicati con un certo ritardo dall'infezione. Infatti, l'acquisizione dei dati epidemiologici è, sempre e in qualunque Paese, affetta da una serie di ritardi, alcuni dei quali non comprimibili, quali: i) il tempo tra l'evento infettivo (quasi sempre non rilevabile) e lo sviluppo dei sintomi (periodo di incubazione); ii) il tempo tra i sintomi e l'esecuzione del tampone; iii) il tempo tra l'esecuzione del tampone e la conferma di positività; iv) il tempo tra la conferma di positività e l'inserimento nel sistema di sorveglianza integrata dell'ISS. Inoltre, questo ritardo può variare nel tempo, in quanto dipende dalla possibile saturazione dei sistemi di prelievo e analisi dei tamponi quando l'incidenza dell'infezione cresce.

Queste considerazioni metodologiche, condivise con l'ISS e pubblicate sul portale Epicentro¹⁰ per favorire la massima trasparenza verso il pubblico e la comunità scientifica, evidenziano le difficoltà intrinseche nel calcolo della trasmissibilità in tempo reale.

Su base statistica, confrontando i database recenti della sorveglianza ISS su COVID-19, si determina la data, detta D , a cui il database risulti

sufficientemente completo, cioè non modificabile più di tanto da future introduzioni di casi di cui non si era a conoscenza. “Sufficientemente completo” significa, in questo contesto, completo almeno al 90%.

Ciò significa che è possibile che nel futuro vengano inseriti ancora dei dati riguardanti casi che hanno avuto insorgenza dei sintomi prima di D , ma non più del 10%. Si noti che la data D può essere diversa tra stime della trasmissibilità da sintomatici o ospedalizzati. Le stime della trasmissibilità possono essere rese più incerte (di solito vengono fornite delle sottostime) da questi ritardi di inserimento del database della sorveglianza ISS. Se però l'incompletezza dei dati è uniforme nel tempo, la sottostima è quasi trascurabile (Figura 17).

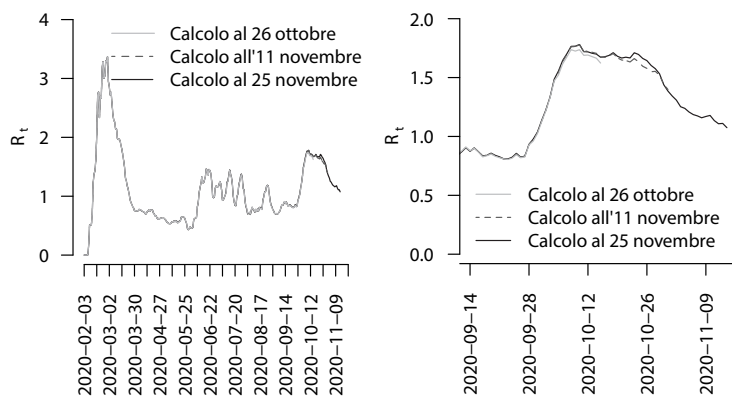


Figura 17. Confronto tra le stime centrali di R_t in Emilia-Romagna utilizzando i dati del sistema di sorveglianza ISS a diverse date, da inizio epidemia (sinistra) e dettaglio sul periodo finale dell'analisi (destra). Le stime fornite con il dato del sistema di sorveglianza ISS al 26 ottobre 2020 non sono modificate sostanzialmente dall'inserimento successivo di casi con data inizio sintomi risalente a prima del 26 ottobre. La stessa considerazione vale per le stime eseguite con il dato dell'11 novembre se confrontate con quelle effettuate col dato del 25 novembre. Sono possibili scostamenti maggiori se le regioni effettuano aggiornamenti retrospettivi del database più pesanti.

Si è comunque utilizzata una nota tecnica di “data imputation” per fornire stime di $R(t)$ più ravvicinate nel tempo. La tecnica si basa su una stima del grado di completezza del database della sorveglianza dell'ISS, ottenuta confrontando tutti i database giorno per giorno. Sia T la data a cui il database è considerato completo (nella definizione data sopra). Su base

statistica si calcola la percentuale di completezza per i tempi $T+1, \dots, T+K$, detta c_i con $i=1, \dots, K$.

Questo significa che ci si aspetta che il numero di casi ai tempi $T+1, \dots, T+K$ aumenterà, per effetto di future aggiunte di casi, di un fattore $1/C_T$. Si definiscono quindi i nuovi casi ai tempi $T+1, \dots, T+K$ come $C(T+1)c_1, \dots, C(T+K)c_K$ per tener conto del futuro aumento dei casi.

A questo punto possono venir calcolate delle stime di $R(t)$, dette stime puntuali aumentate, $R^{\text{aug}}(t)$, fino al tempo $T+K$. Si osserva che il livello di affidabilità di queste stime potrebbe essere minore di quelle fornite al tempo T . Tuttavia, queste stime possono essere comunicate molto in anticipo rispetto a quelle ottenute con i dati consolidati. Le stime di $R^{\text{aug}}(t)$ sono state prodotte fin dall'estate del 2020.

Software per il calcolo della trasmissibilità

Per il calcolo di R_t , il Centro FBK-HE utilizza come codice di base un algoritmo scritto in codice C e distribuito pubblicamente.¹¹ L'algoritmo EpiEstim,¹² pubblicamente disponibile, implementa lo stesso metodo di stima. Nella Figura 18 è mostrato un confronto tra le stime ottenute con le due implementazioni dell'algoritmo.

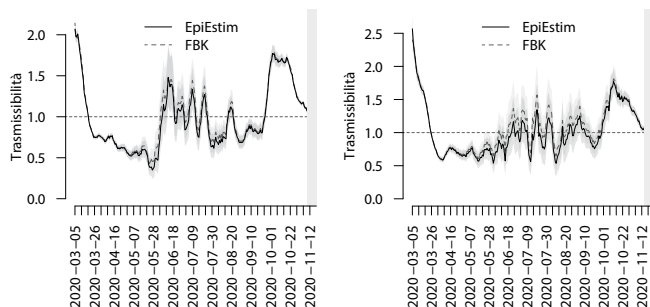


Figura 18. Confronto tra le stime della distribuzione della trasmissibilità da casi sintomatici R_t (sinistra) e da casi ospedalizzati $R^{\text{hosp}}(t)$ (destra) in Emilia-Romagna ottenute con l'algoritmo FBK (linea tratteggiata) e l'algoritmo EpiEstim (linea continua) distribuito alle regioni. Le linee rappresentano i valori medi, le aree ombreggiate rappresentano i 95%CI. Le stime sono praticamente indistinguibili nei periodi caratterizzati da alta incidenza (prima e seconda onda). Piccole differenze sono invece osservabili nei picchi di trasmissione estiva. Poiché il metodo di stima (MCMC) è stocastico, piccole differenze sono riscontrabili anche utilizzando lo stesso algoritmo con un seme iniziale diverso.

Lo stesso software può essere utilizzato per il calcolo di $R^{\text{aug}}(t)$, posto di conoscere i coefficienti c_i per $i=1, \dots, K$.

Le stime di $\bar{M}(t)$ possono essere derivate facilmente da quelle di $R(t)$.

Lo stesso software può essere utilizzato per il calcolo di $R^{\text{hosp}}(t)$.

7.2. Proiezioni per le occupazioni di posti letto e terapia intensiva

Le proiezioni per le occupazioni di posti letto e terapia intensiva sono state realizzate dal 2020 al 2023. Quello che segue è una descrizione della metodologia utilizzata in quel periodo. Le proiezioni si basavano sul metodo dell'equazione di rinnovo,¹³ che permette di stimare il numero di casi previsti sulla base del numero di casi osservati nei giorni precedenti, della distribuzione del tempo di generazione e di ipotesi sull'andamento futuro del numero di riproduzione netto $R(t)$. Secondo l'equazione di rinnovo, il numero di nuovi casi sintomatici atteso al tempo t può essere stimato come:

$$C(t) = R(t) \sum_{s>0} C(t-s) \cdot l(s)$$

Per considerare la variabilità stocastica, la proiezione del numero di nuovi casi sintomatici a ogni giorno t viene campionato da una distribuzione di Poisson con frequenza media pari al valore di $C(t)$ dato dall'equazione di rinnovo. Il metodo di stima è robusto per proiezioni a breve termine e può essere usato per valutare le proiezioni con qualsiasi andamento ipotizzato di $R(t)$ nel futuro. Le proiezioni dei nuovi casi sintomatici fornite alle regioni partono dai casi sintomatici alla data T e vengono calcolate fino ai 15 e 30 giorni successivi alla data di calcolo. $R(t)$ è assunto costante su tutto il periodo di proiezione, e pari all'ultima stima disponibile di R^{hosp} . Il calcolo è ripetuto $K=1.000$ volte, campionando ogni volta un valore diverso della distribuzione a posteriori di R^{hosp} .

Per passare dalla proiezione del numero di casi sintomatici alle proiezioni di occupazione di posti letto, si assume che una certa frazione p di casi sintomatici venga ricoverata (in area medica o in terapia intensiva). Applicando al numero di casi sintomatici attesi la distribuzione del ritardo tra l'inizio dei sintomi e il ricovero, si ottiene una stima dell'evoluzione temporale degli ingressi in ospedale nell'ipotesi che tutti i casi sintomatici richiedessero un ricovero, $h(t)$.

Applicando ad $h(t)$ la distribuzione della durata del ricovero, si ottiene la stima dell'evoluzione temporale delle uscite $q(t)$. La curva di occupazione effettiva dei posti letto $B(t)$ sarà data dalla differenza delle cumulate degli ingressi e delle uscite effettive nel tempo, ovvero:

$$B(t) = p \cdot \sum_{\tau=0}^t (h(\tau) - q(\tau))$$

Per l'occupazione di posti letto in area medica si usa una distribuzione del ritardo con media 2.7 giorni, mediana 1 giorno, intervallo interquartile (IQR) 0-3 giorni e una distribuzione di durata del ricovero con media 15.5 giorni, mediana 10 giorni e IQR 3-21 giorni.

Per l'occupazione di posti letto in terapia intensiva si usa una distribuzione del ritardo con media 8.1 giorni, mediana 7 giorni, intervallo IQR 3-11 giorni e una distribuzione di durata del ricovero con media 14.6 giorni, mediana 11 giorni e IQR 6-19 giorni. Entrambe le distribuzioni sono basate su dati ospedalieri della regione Lombardia su un campione ampio di ricoveri ($n > 40.000$ per l'area medica e $n > 3.900$ per le terapie intensive).¹⁴

I valori delle frazioni p di casi sintomatici osservati che vengono ricoverati in area medica (p_H) e in terapia intensiva (p_I) sono calcolati indipendentemente e settimanalmente per ciascuna regione, per tenere conto dei diversi livelli di sottonotifica dei casi sintomatici rispetto al totale e dei criteri regionali di ammissione in ospedale e terapia intensiva.

Il calcolo di p è fatto in maniera che la media sulle K iterazioni della curva stimata di $B(t)$ riproduca il dato medio di occupazione fornito dalla protezione civile negli ultimi Q giorni per cui il dato è disponibile. Q è definito per ogni regione ed ha un valore diverso per le ospedalizzazioni in area medica (Q_H) e in terapia intensiva (Q_I); in entrambi casi si considera il minimo valore di Q per cui la somma dei giorni-paziente nel dato superi 14. Per le regioni che hanno pochi pazienti in terapia intensiva o in area medica, per cui risulti $Q_I > 60$ giorni o $Q_H > 5$ giorni, viene usato come valore di p_I o di p_H il valore medio dei coefficienti calcolati sulle regioni rimanenti.

Nell'interpretare le proiezioni bisogna sempre tenere presenti le ipotesi su cui sono basate. In questo caso, le assunzioni importanti sono tre: $R^{\text{hosp}}(t)$ e i criteri di ammissione in area medica e terapia intensiva non cambiano nel periodo per cui si effettuano le proiezioni.

Non c'è certezza che queste tre ipotesi siano vere per l'intero periodo delle proiezioni. $R^{\text{hosp}}(t)$ può cambiare a seguito di interventi di mitigazione o cambiamento del comportamento umano, mentre i criteri di ammissione in area medica e terapia intensiva possono cambiare al variare dell'incidenza della malattia; ad esempio, i criteri di ammissione possono diventare più restrittivi quando si va verso la saturazione dei posti in area medica o terapia intensiva.

Un esempio di proiezione è mostrato in Figura 19.

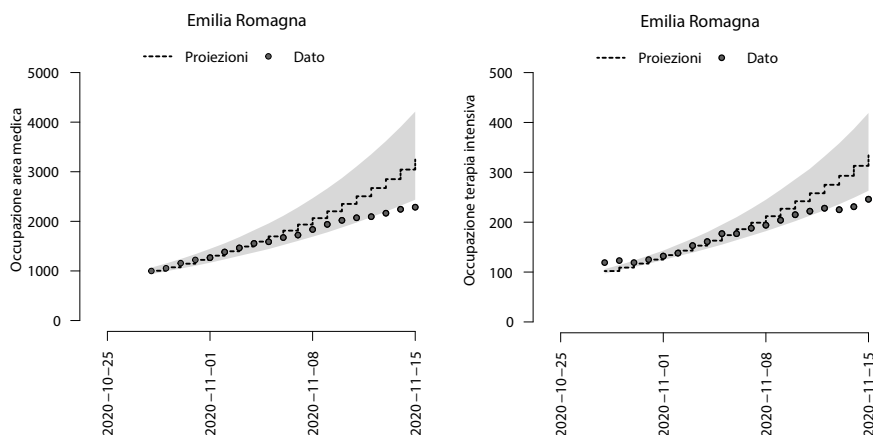


Figura 19. Sinistra: Confronto tra occupazione in area medica in Emilia-Romagna (punti) e proiezioni a 15 giorni con l'equazione di rinnovo (linea continua: media; area ombreggiata: intervallo di predizione al 95%). Le proiezioni, effettuate il 31 ottobre 2020, sono basate su una stima della trasmissibilità da ospedalizzazioni al 24 ottobre 2020 di $R^{\text{hosp}}(t)=1.49$ (95%CI: 1.39-1.59). Destra: come pannello di sinistra ma per l'occupazione di terapia intensiva. Le proiezioni risentono del sistematico calo di trasmissibilità $R^{\text{hosp}}(t)$, dovuto ai vari DPCM e ordinanze regionali, osservato durante tutto il periodo di proiezione. $R^{\text{hosp}}(t)$ ha infatti raggiunto valori vicini a 1, che significa che l'epidemia ha raggiunto il picco, intorno al 10 novembre 2020.

7.3. Valutazione del Sistema di Monitoraggio

Nel corso della pandemia sono stati realizzati due studi scientifici per valutare l'efficacia del sistema di monitoraggio. I risultati sono riportati nel seguito.

Studio pubblicato su «Bulletin of the World Health Organization».¹⁵

Questo articolo discute l'efficacia delle valutazioni rapide settimanali del rischio per monitorare l'epidemia da COVID-19 in Italia. Dopo le prime misure di restrizione nazionali nel 2020, era necessario un approccio robusto per monitorare l'epidemia a livello subnazionale e fornire dati per informare il rafforzamento o l'allentamento delle misure di controllo.

È stato adattato uno strumento di valutazione rapida del rischio del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), includendo indicatori quantitativi e qualitativi dai sistemi di sorveglianza nazionali esistenti. Il rischio è stato definito come una combinazione della probabilità di trasmissione incontrollata di SARS-CoV-2 e dell'impatto insostenibile dei casi di COVID-19 sui servizi ospedalieri, con aggiustamenti in relazione alla resilienza del sistema sanitario.

Il sistema di sorveglianza delle malattie infettive in Italia utilizzava metodi di raccolta dati coerenti in tutte le regioni e le province autonome del paese. Le valutazioni del rischio settimanali si sono dimostrate uno strumento affidabile nel monitorare l'epidemia a livello regionale. L'approccio ha permesso di stimare con un buon grado di anticipo quando e dove si sarebbe verificato un rapido aumento della domanda di servizi sanitari se le misure di controllo o mitigazione non fossero state aumentate nelle tre settimane successive.

Nonostante il sistema abbia mostrato una solidità strutturale, la sua integrazione in un quadro normativo rigido ne ha talvolta limitato la flessibilità, poiché gli indicatori non potevano essere modificati senza cambiare la legge. La complessità relativa dello strumento, l'impossibilità di una validazione in tempo reale e il suo utilizzo per la definizione delle restrizioni hanno posto sfide di comunicazione.

Studio pubblicato su «Frontiers in Public Health».¹⁶ Questo articolo discute l'importanza di produrre stime affidabili del numero di riproduzione variabile nel tempo (R) per aumentare la consapevolezza situazionale durante le epidemie, evidenziando le difficoltà nella sua stima in tempo reale a causa dei ritardi tra l'infezione e la segnalazione dei casi.

Viene presentato un algoritmo di nowcasting, validato retrospettivamente durante 18 mesi della pandemia da COVID-19 in Italia, che migliora la stima di R rispetto ai metodi standard. Il nowcasting ha ridotto il ritardo mediano nella stima di R da 13 a 8 giorni, migliorando l'accuratezza e permettendo di rilevare periodi di crescita epidemica con un anticipo tra 6 e 23 giorni.

Il metodo di nowcasting utilizzato è una variante di un metodo sviluppato per scopi di sorveglianza durante le prime fasi della pandemia da COVID-19. L'algoritmo è stato applicato ai dati delle infezioni sintomatiche confermate da SARS-CoV-2 raccolti dalle autorità sanitarie regionali in Italia. I risultati mostrano che il nowcasting ha migliorato sia l'accuratezza che la tempe-

stività delle stime di R_t , riducendo il ritardo nel rilevamento dell'inizio dei periodi di circolazione epidemica sostenuta.

L'articolo sottolinea che il nowcasting potrebbe potenziare le risposte di salute pubblica attraverso una migliore accuratezza e tempestività delle stime del numero di riproduzione, suggerendo che potrebbe diventare una pratica standard nelle attività di sorveglianza.

Il lavoro suggerisce che un confronto sistematico dei metodi di nowcasting potrebbe supportare gli analisti dei dati epidemiologici nella scelta dello strumento più appropriato per diverse situazioni. Infine, si evidenzia l'importanza della preparazione pandemica per garantire una raccolta dati armonizzata, minimizzando il tempo necessario per applicare in modo affidabile il nowcasting.

Note

1 Giorgio Guzzetta e Stefano Merler, *Stime della trasmissibilità di SARS-CoV-2 in Italia*, 7 dicembre 2020, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt.pdf>.

2 J. Zhang *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China*; D. Cereda *et al.*, *The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy*; G. Guzzetta *et al.*, *Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020*; F. Riccardo *et al.*, *Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020*; G. Guzzetta *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*; V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*; F. Riccardo *et al.*, *Winning during a pandemic: epidemiology of SARS-CoV-2 during EURO2020 in Italy*; V. Marziano *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 infections and associated changes in COVID-19 severity and fatality*; Q.-H. Liu *et al.*, *The COVID-19 outbreak in Sichuan, China: Epidemiology and impact of interventions*; M. Manica *et al.*, *Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy*; P. Stefanelli *et al.*, *Tracking the progressive spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Italy, December 2021 to January 2022*; Flavia Riccardo *et al.*, *COVID-19 response: effectiveness of weekly rapid risk assessments, Italy*, in «Bulletin of the World Health Organization», 100, 2022, pp. 161-167; Andrea Bizzotto *et al.*, *Increasing situational awareness through nowcasting of the reproduction number*, in «Frontiers in Public Health», 12, 2024, an 1430920.

3 Stime di R_t presentate nel Bollettino della sorveglianza integrata COVID-19 dell'ISS: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_14-gennaio-2026.pdf.

- 4 Stefano Merler, *Monitoraggio di COVID-19 in Italia*, 8 giugno 2020, https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt_diapo.pdf.
- 5 Anne Cori *et al.*, *A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics*, in «American Journal of Epidemiology», 178/9, 2013, pp. 1505-1512.
- 6 Stefano Merler, *Monitoraggio di COVID-19 in Italia*, 8 giugno 2020, https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt_diapo.pdf.
- 7 D. Cereda *et al.*, *The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy*.
- 8 M. Manica *et al.*, *Estimation of the incubation period and generation time of SARS-CoV-2 Alpha and Delta variants from contact tracing data*; M Manica *et al.*, *Intrinsic generation time of the SARS-CoV-2 Omicron variant*.
- 9 F. Riccardo *et al.*, *Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020*; G. Guzzetta *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*.
- 10 Giorgio Guzzetta e Stefano Merler, *Stime della trasmissibilità di SARS-CoV-2 in Italia*, 7 dicembre 2020, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt.pdf>.
- 11 Materiale supplementare dell'articolo J. Zhang *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China*, disponibile su: <https://github.com/majelli/Rt>
- 12 Pacchetto statistico EpiEstim per R. Disponibile su: <https://cran.r-project.org/web/packages/EpiEstim/index.html>
- 13 Jacco Wallinga, March Lipsitch, *How Generation Intervals Shape the Relationship between Growth Rates and Reproductive Numbers*, in «Proceeding of the Royal Society B», 274/1609, 2007 pp. 599-604.
- 14 F. Trentini *et al.*, *The pressure on healthcare system and intensive care utilization during the COVID-19 outbreak in the Lombardy region*.
- 15 F. Riccardo *et al.*, *COVID-19 response: effectiveness of weekly rapid risk assessments, Italy*.
- 16 A. Bizzotto *et al.*, *Increasing situational awareness through nowcasting of the reproduction number*.

Appendice. Modelli statistici e matematici

In questo capitolo vengono presentati, in forma sintetica, alcuni dei concetti fondamentali che orientano lo studio dell'epidemiologia delle malattie infettive. Sono inoltre illustrati i metodi utilizzati nel corso della pandemia, dai modelli statistici per la stima dei parametri epidemiologici fino ai modelli matematici e computazionali volti a comprendere i meccanismi e l'evoluzione della pandemia.

1. Stima dei parametri epidemiologici fondamentali

L'efficacia delle strategie di contenimento o mitigazione di un patogeno emergente è determinata principalmente da due parametri: la trasmissibilità intrinseca dell'agente infettivo e l'incidenza delle trasmissioni derivanti da soggetti asintomatici o pre-sintomatici (trasmissione “invisibile”). Tali fattori sono determinanti nella pianificazione degli interventi di sanità pubblica: al crescere dei loro valori, aumenta proporzionalmente la criticità nel disarticolare le catene di contagio, specialmente nelle fasi precoci dell'epidemia.

Tuttavia, la dinamica di trasmissione non è uniforme. Alcuni patogeni manifestano una spiccata eterogeneità, caratterizzata da fenomeni di “super-diffusione”. In questi scenari, singoli individui generano un numero di contagi secondari significativamente superiore alla media attesa.

È rilevante osservare come, a parità di potenziale pandemico complessivo, i patogeni con tale variabilità nella capacità di contagio possano risultare paradossalmente più gestibili. Gli eventi di super-diffusione, infatti, agiscono come amplificatori che rendono i focolai epidemiologica-

mente più visibili. Tale evidenza favorisce la tempestività delle procedure di tracciamento dei contatti e l'implementazione di misure di isolamento mirate, permettendo alle autorità sanitarie una più efficace circoscrizione dei cluster.

Oltre ai suddetti fattori, si riscontrano ulteriori parametri che, pur non agendo direttamente sulla possibilità di contenere il virus, condizionano in modo determinante il carico assistenziale sul Servizio Sanitario Nazionale e orientano, di conseguenza, le scelte strategiche di sanità pubblica. Tra questi si annoverano:

- la probabilità di sviluppare sintomi clinici dopo l'infezione;
- la probabilità di ricovero in reparti di area medica;
- la probabilità di accesso a terapie intensive;
- la letalità a seguito dell'infezione.

L'integrazione dei parametri epidemiologici con i profili di suscettibilità per fascia di età consente una stima più precisa del rischio sanitario sistemico e una più efficace calibrazione degli interventi. Si consideri, a titolo esemplificativo, come un patogeno caratterizzato da una letalità ridotta, ma da un'elevata incidenza tra la popolazione anziana, possa determinare un carico assistenziale critico, imponendo l'adozione di misure di protezione per i segmenti di popolazione vulnerabili.

Tali indicatori clinici risultano determinanti non solo nella fase di valutazione, ma informano direttamente le scelte operative durante le diverse fasi di transizione della risposta emergenziale:

- allerta, in cui vengono potenziati i sistemi di sorveglianza;
- risposta in fase di contenimento, con l'obiettivo di interrompere tempestivamente le catene di trasmissione;
- risposta in fase di controllo, che può assumere la forma di soppressione (azzeramento dei casi) o di mitigazione (riduzione dell'impatto sanitario a livelli gestibili);
- recupero, in cui l'epidemia raggiunge una condizione endemica o di non emergenza.

Le determinazioni relative all'escalation o alla de-escalation dei protocolli (quali l'attivazione o la rimozione di restrizioni alla socialità) sono strettamente correlate all'evoluzione di tali parametri clinici. Esse derivano da un bilanciamento strategico tra il carico assistenziale gravante sul sistema sanitario e la sostenibilità socioeconomica delle misure adottate.

Un ulteriore elemento cardine è rappresentato dal tempo di generazione, inteso come l'intervallo medio intercorrente tra il contagio di un individuo e la successiva trasmissione del patogeno a terzi. A parità di potenziale di trasmissibilità, un tempo di generazione ridotto accelera la dinamica di diffusione del patogeno, determinando un incremento repentino della curva epidemica. Per questo motivo, un tempo di generazione breve richiede interventi più rapidi. Tale dinamica produce picchi di incidenza più acuti, con conseguenti criticità nei tassi di occupazione dei posti letto in area medica e nelle unità di terapia intensiva.

Al contrario, un tempo di generazione più esteso diluisce la propagazione dei contagi nel tempo; pur non variando necessariamente il volume complessivo delle infezioni nel lungo periodo, questa dinamica attenua la pressione immediata sulle strutture ospedaliere.

In conclusione, la capacità di contenimento o mitigazione di un evento epidemico non è funzione unicamente della trasmissibilità del patogeno, ma dipende criticamente dalle modalità e dalla tempistica del contagio, nonché dall'impatto clinico differenziato per coorti di popolazione. L'analisi integrata di queste variabili risulta pertanto imprescindibile per la pianificazione di una risposta sanitaria che sia, al contempo, tempestiva, proporzionata e sostenibile.

La presente sezione dell'Appendice illustra i principali parametri oggetto di stima. Alcuni di essi, unitamente alle rispettive metodologie di analisi statistica, sono stati precedentemente trattati nel capitolo 7 in virtù della loro rilevanza nell'ambito del Sistema di Monitoraggio.

In questa sede, si omettono i dettagli metodologici analitici per i restanti parametri, privilegiando l'esposizione dei dataset utilizzabili per la stima. Si specifica che tali valutazioni derivano dall'applicazione di modelli statistici avanzati ai flussi informativi della sorveglianza epidemiologica e virologica di SARS-CoV-2, nonché alle risultanze delle attività di tracciamento dei contatti.

Numero di riproduzione (R): rappresenta il numero medio di infezioni generate da un caso indice. R_0 (numero di riproduzione di base) rappresenta il numero di riproduzione a inizio epidemia in una popolazione completamente suscettibile e in assenza di misure di intervento. R_t (numero di riproduzione netto) rappresenta il numero medio di casi secondari generati da un caso indice nel corso dell'epidemia. R_t tiene conto della diminuzione della popolazione suscettibile, dell'eventuale impatto

degli interventi di controllo, dei dispositivi di protezione, dei cambiamenti comportamentali.

$R < 1$ indica un'epidemia in decrescita; $R > 1$ indica un'epidemia in crescita; $R = 1$ indica la presenza di un numero costante di infezioni nel tempo.

Oltre alla stima della trasmissibilità complessiva, è importante disporre di stime di trasmissibilità per classe di età (es. bambini, adulti, anziani), in specifici ambienti (es. famiglia, scuola, posti di lavoro) e per tipologia di infezione (es. individui sintomatici, individui asintomatici).

Per stimare R serve la disponibilità della serie temporale dei casi (da sistema di sorveglianza) e una stima del tempo di generazione. Si osserva che le stime di R possono essere robuste anche in presenza di un livello molto alto di sotto-notifica, purché i criteri con cui vengono raccolti i casi, e quindi costruita la serie temporale dei casi, siano omogenei nel tempo. Ad esempio, cambiamenti repentini nella strategia di testing dei casi possono introdurre dei bias importanti nella stima di R . R può essere stimato con approcci molto diversi. Il metodo più utilizzato è quello basato sull'equazione di rinnovo.

Tempo di generazione (Tg): rappresenta la distribuzione del tempo che intercorre tra l'infezione di un caso indice e l'infezione dei contatti del caso indice. Tg permette di valutare quanto tempo passa tra una generazione di casi e la successiva. Fornisce quindi informazioni su quanto velocemente si trasmette il patogeno.

In certe circostanze Tg può coincidere con la durata del periodo di infettività ma può anche essere significativamente più breve, ad esempio se i casi sono rapidamente individuati e isolati. Tg fornisce anche indicazioni sul periodo di isolamento dei casi confermati.

Poiché la data di infezione di un caso è spesso non nota o altamente incerta, la stima di Tg può essere estremamente complessa. Tg può in molte circostanze essere approssimato dall'intervallo seriale I_s , più semplice da stimare, che rappresenta il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi in un caso indice e l'insorgenza dei sintomi tra i contatti del caso indice.

In linea teorica, la media delle distribuzioni di Tg e I_s dovrebbe essere la stessa. Tuttavia, in presenza di trasmissione pre-sintomatica, i singoli valori di I_s possono essere più brevi del corrispondente Tg, perché i contatti possono infettarsi prima dell'insorgenza dei sintomi del caso indice.

Per stimare T_g e/o I_s si possono utilizzare informazioni provenienti da attività di tracciamento e monitoraggio dei contatti di caso confermato. Studi che includono il tracciamento in contesti diversi da quello familiare (es.: a scuola, sui posti di lavoro, durante attività ricreative) forniscono stime di T_g e I_s affette da bias minori rispetto agli studi condotti esclusivamente in ambito familiare.

Periodo di incubazione: rappresenta la distribuzione del tempo che intercorre tra l'esposizione al patogeno e lo sviluppo dei sintomi clinici. Il periodo di incubazione è una componente del tempo di generazione, ma ha una sua importanza specifica in quanto permette di determinare il periodo di monitoraggio dell'esordio di sintomi clinici nei contatti di caso.

Per stimare il periodo di incubazione possono essere sufficienti studi condotti in ambito familiare, analizzando la catena di trasmissione interfamiliare. Di estrema rilevanza, questi stessi studi possono permettere anche di valutare la proporzione di trasmissione "invisibile", cioè trasmissione in fase pre-sintomatica o da parte di individui asintomatici, il cui impatto sulla controllabilità dell'epidemia è determinante.

Suscettibilità all'infezione: rappresenta la probabilità di sviluppare l'infezione per diverse classi di individui (ad esempio, al variare dell'età), esposti allo stesso rischio di infezione (ad esempio in ambito familiare).

La suscettibilità all'infezione può avere origine comportamentale – ad esempio mettendo in pratica comportamenti protettivi, ad esempio nei confronti dei bambini – o biologica – determinata da precedente esposizione a patogeni simili, oppure dal diverso livello di sviluppo del sistema immunitario che può influire sulla capacità del patogeno di replicarsi.

Per stimare la suscettibilità all'infezione si possono utilizzare informazioni provenienti da attività di tracciamento e monitoraggio dei contatti di caso confermato. Studi che includono il tracciamento in contesti diversi da quello familiare (es.: a scuola, sui posti di lavoro, durante attività ricreative) forniscono stime affette da bias minori rispetto agli studi condotti esclusivamente in ambito familiare. Infatti, il rischio di infezione può dipendere in modo sostanziale dal contesto.

Sintomi clinici, ospedalizzazioni, terapie intensive, morte: le probabilità di sviluppo di sintomi clinici, di essere ricoverati in reparti in area medica, di essere ricoverati in terapia intensiva, di morte a seguito dell'in-

fezione sono definite come il rapporto tra numero di casi sintomatici, di ricoverati in reparti di area medica, di ammessi in terapia intensiva, di deceduti e il numero di infezioni.

Questi rapporti dipendono generalmente in modo sostanziale dall'età dell'individuo, per cui il rapporto va inteso per classe di età; altre possibili stratificazioni possono essere prese in considerazione.

Calcolare la probabilità di sviluppo di sintomi clinici può essere complesso in quanto è difficile stimare il denominatore, cioè il numero di infezioni (incluse quelle asintomatiche e quindi di più difficile individuazione). Per stimare la probabilità di sviluppo di sintomi clinici, ospedalizzazione e morte a seguito dell'infezione si possono utilizzare informazioni provenienti da attività di tracciamento e monitoraggio dei contatti di caso confermato (ma anche più semplici studi in ambito familiare) in quanto permettono di valutare con precisione il denominatore del rapporto.

Queste stime sono molto più informative del semplice rapporto tra casi sintomatici e casi confermati o tra decessi e casi confermati, estremamente semplici da ottenere. Infatti, l'interpretazione di questi rapporti può risultare estremamente complessa poiché dipendono dalla capacità diagnostica.

Percentuale di trasmissione pre-sintomatica e asintomatica: rappresentano la percentuale di infezioni trasmesse prima dell'insorgenza dei sintomi clinici o da individui che non hanno sviluppato sintomi rispetto al totale delle infezioni trasmesse.

Per stimare la trasmissione pre-sintomatica e asintomatica si possono utilizzare informazioni provenienti da attività di tracciamento e monitoraggio dei contatti di caso confermato. Studi che includono il tracciamento in contesti diversi da quello familiare (es.: a scuola, sui posti di lavoro, durante attività ricreative) forniscono stime affette da bias minori rispetto agli studi condotti esclusivamente in ambito familiare.

Super-diffusione: si utilizza il termine super-diffusione per quelle epidemie in cui una quota minoritaria di individui infetti è responsabile di una quota maggioritaria di eventi di trasmissione.

È adottata a livello scientifico la regola 20-80, che significa che al massimo il 20% di tutti gli individui infetti sono responsabili di almeno l'80% di tutti gli episodi di trasmissione. La super-diffusione può dipende-

re da fattori biologici – come la maggiore o minore infettività individuale e socio-comportamentali – come diversi livelli di attività sociale, partecipazione ad eventi.

Per stimare la super-diffusione si possono utilizzare informazioni provenienti da attività di tracciamento e monitoraggio dei contatti di caso confermato. Studi che includono il tracciamento in contesti diversi da quello familiare (es.: a scuola, sui posti di lavoro, durante attività ricreative) forniscono stime affette da bias minori rispetto agli studi condotti esclusivamente in ambito familiare.

2. *Controllabilità di un'epidemia: il caso della SARS*

Come discusso in precedenza, la probabilità di contenimento di una malattia infettiva dipende principalmente da due fattori:

- la trasmissibilità del patogeno;
- la proporzione di infezioni acquisite da soggetti asintomatici o in fase pre-sintomatica.

Maggiore è il valore di questi due parametri, minore sarà la probabilità di contenere efficacemente la diffusione del patogeno.

Nel caso della SARS (2002–2003), la malattia causata dal virus SARS-CoV-1 (nome attualmente usato per indicare il virus responsabile di quell'epidemia), vi è stato un esempio concreto di epidemia contenibile, per via di alcune caratteristiche chiave:

- La trasmissione era concentrata nella fase sintomatica avanzata;
- L'infettività non precedeva l'insorgenza dei sintomi, rendendo più efficace il tracciamento dei contatti;
- La malattia era associata a eventi di super-diffusione, spesso in ambienti ospedalieri o familiari.

L'epidemia ebbe origine nel novembre 2002 nella provincia di Guangdong (Cina), e si diffuse a livello globale attraverso i viaggi internazionali. Al 21 maggio 2003, l'OMS aveva segnalato 7.956 casi in 28 paesi, con 666 decessi. I focolai più estesi si verificarono a:

- Hong Kong
- Cina continentale
- Singapore

- Vietnam
- Taiwan
- Toronto (Canada)

In queste aree si osservarono molteplici generazioni di trasmissione locale, aggravate da cluster epidemiologici legati a singoli individui o a contesti specifici (es. ospedali).

Tuttavia, l'assenza di trasmissione pre-sintomatica rese possibile un controllo efficace attraverso:

- isolamento rapido dei casi sintomatici;
- tracciamento e quarantena dei contatti;
- misure di controllo ospedaliero.

Paesi come Singapore e Vietnam riuscirono a contenere l'epidemia con successo, grazie a queste strategie, senza dover ricorrere a lockdown generalizzati.

La comprensione e l'analisi dettagliata dei parametri epidemiologici e clinici costituiscono la base per:

- stimare l'impatto potenziale di un'epidemia;
- pianificare in modo efficiente gli interventi di contenimento;
- strutturare la risposta del SSN nelle diverse fasi dell'emergenza.

Il confronto tra SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 evidenzia come piccole differenze nei modi di trasmissione possano determinare differenze sostanziali nella strategia di controllo e nel successo del contenimento.

3. *Dinamica di trasmissione delle malattie infettive*

I modelli matematici applicati all'epidemiologia delle malattie infettive rappresentano uno strumento fondamentale per analizzare i meccanismi di trasmissione, l'evoluzione temporale e l'impatto delle infezioni all'interno di una popolazione. Tali modelli, costruiti su basi deterministiche – mediante sistemi di equazioni differenziali – o stocastiche, permettono di descrivere in modo quantitativo i processi di contagio e di valutare l'efficacia di interventi di prevenzione e controllo.

Data l'ampiezza e la complessità della materia, non è possibile esaurire l'argomento in poche pagine; si intende pertanto fornire qui solo una

panoramica generale, rinviando il lettore a testi specialistici per un approfondimento più sistematico.¹

Modelli compartimentali deterministici

Il paradigma classico della modellistica epidemiologica è rappresentato dai modelli compartimentali, nei quali la popolazione è suddivisa in sottogruppi mutuamente esclusivi in base allo stato epidemiologico. Il modello più noto è il SIR (Suscettibile–Infettivo–Rimosso), descritto da Kermack e McKendrick nel 1927,² le cui dinamiche sono espresse dal seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta \frac{SI}{N} \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{SI}{N} - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

dove:

- $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ rappresentano, rispettivamente, il numero di individui suscettibili, infetti e rimossi;
- $N = S(t) + I(t) + R(t)$ è la popolazione totale, costante in questo modello;
- β è il tasso di trasmissione (probabilità di contagio per contatto $\times$ numero medio di contatti per unità di tempo);
- γ è il tasso di rimozione (1 / durata media dell'infezione).

La dinamica dell'epidemia dipende in modo determinante dal numero di riproduzione di base, definito come:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$$

che rappresenta il numero medio di nuovi casi generati da un singolo individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile. Se $R_0 > 1$, l'infezione tende a diffondersi; se $R_0 < 1$, l'epidemia si estingue.

Estensioni dei modelli di base

Le versioni più complesse del modello SIR includono ulteriori compartimenti per descrivere fasi diverse dell'infezione o della risposta immunitaria:

- SEIR (Suscettibile–Esposto–Infetto–Rimosso), che include una fase latente dell'infezione;
- SIS, adatto a infezioni che non conferiscono immunità duratura;
- SEIRS, che considera la perdita di immunità nel tempo.

Altri modelli incorporano l'eterogeneità nella struttura della popolazione (per età, comportamento, mobilità o rete di contatti). Altri ancora introducono elementi stocastici per rappresentare la variabilità casuale nei processi di trasmissione e guarigione.

Modelli basati su agenti e di metapopolazione

Con l'aumento della potenza computazionale, si sono diffusi i modelli basati su agenti (agent-based models), che simulano le interazioni individuali in ambienti sociali e spaziali complessi. Parallelamente, i modelli di metapopolazione rappresentano la popolazione come un insieme di sottogruppi interconnessi da flussi di mobilità, consentendo di analizzare la propagazione spaziale dell'infezione e l'effetto delle restrizioni sui movimenti.

Applicazioni e impatto nella sanità pubblica

I modelli matematici sono oggi parte integrante della preparazione sanitaria e della gestione delle emergenze infettive. Essi vengono utilizzati per:

- stimare il numero reale di infezioni, incluse quelle non diagnosticate;
- valutare l'efficacia di interventi non farmacologici (chiusure, distanziamento);
- ottimizzare le campagne vaccinali e le strategie di testing;
- stimare la domanda ospedaliera e i picchi di incidenza;
- ricostruire su base statistica le catene di trasmissione.

Durante la pandemia da COVID-19, la modellistica matematica è stata impiegata per la valutazione del rischio, la realizzazione di scenari nei piani di risposta e la stima dell'impatto delle varianti virali e della copertura vaccinale.

Limiti e prospettive

Nonostante la loro utilità, i modelli epidemiologici costituiscono inevitabilmente una semplificazione della realtà e sono soggetti a diverse fonti di incertezza, legate ai parametri, alla qualità dei dati e alle ipotesi strutturali adottate. Tuttavia, se opportunamente calibrati e interpretati, tali modelli rappresentano strumenti di analisi di grande valore per la sanità pubblica, capaci di supportare decisioni fondate su evidenze quantitative.

I modelli matematici, infatti, consentono di superare alcune delle semplificazioni insite in approcci esclusivamente descrittivi o empirici, offrendo una rappresentazione più coerente e strutturata dei fenomeni in esame.

Si osserva l'importanza di comunicare rigorosamente i limiti delle analisi condotte, che possono dipendere dalla qualità dei dati, dalle ipotesi fatte e da lacune di conoscenza su alcuni aspetti della trasmissione.

Sono però limitazioni comuni a tutti gli studi scientifici rigorosi. Un esempio riguarda uno studio volto a stimare il numero di decessi evitati nel mondo grazie alla vaccinazione contro il COVID-19.³ Nell'introduzione, gli autori osservano come i precedenti tentativi di quantificare tale impatto si siano basati su modelli epidemiologici o su analisi controfattuali, sottolineando che i risultati di tali modelli possono variare sensibilmente in base alle ipotesi adottate. Lo studio si propone quindi di fornire una stima tenendo conto di queste limitazioni.

Nella sezione dei metodi, le morti evitate sono stimate mediante la formula:

$$L = \sum_i (N_i \times PI_i \times IFR_i \times VE_i)$$

dove N_i rappresenta la popolazione di età i , PI_i la proporzione di individui di età i che si sarebbero infettati in assenza di vaccinazione, la probabilità di morte a seguito dell'infezione, e l'efficacia vaccinale per mortalità nella medesima classe di età.

Questo approccio costituisce a tutti gli effetti un modello, seppur molto semplificato, che non tiene conto dell'evoluzione temporale dei parametri, che possono variare nel tempo in funzione dell'emergere di nuove varianti e delle diverse fasi pandemiche.

Inoltre, il modello non considera le differenze legate al contesto geografico, in quanto la probabilità di morte per età a seguito dell'infezione dipende in misura rilevante dalla qualità e dalla capacità del sistema sanitario.

Inoltre, si tratta di un'analisi controfattuale: la proporzione PI_i non può essere osservata direttamente, perché la vaccinazione è stata effettivamente introdotta.

Il modello quindi semplifica la realtà, trascurando aspetti come la dinamica spazio-temporale dell'epidemia e i benefici indiretti della vaccinazione, ad esempio la ridotta trasmissibilità dovuta alla minore suscettibilità all'infezione.

Questo esempio evidenzia come anche analisi critiche nei confronti dei modelli matematici siano esse stesse basate su assunzioni modellistiche, sottolineando l'importanza di interpretare sempre i risultati alla luce dei limiti e delle ipotesi adottate.

4. *Previsioni, scenari, proiezioni*

Molti degli argomenti trattati in questa sezione sono disponibili sul sito dell'ISS.⁴

Previsione

Una previsione è una stima, con relativa incertezza (forbice di previsione), del futuro andamento dell'epidemia (es. in termini di numero di casi, ammissioni in ospedale e decessi attesi nel tempo).

Con il termine “previsioni” ci si riferisce in questo libro a stime che offrano un grado di incertezza contenuto e un orizzonte temporale sufficientemente lungo, tale da supportare concretamente i processi decisionali. Non rientrano in questa categoria le analisi affette da incertezza estrema, in cui la dispersione dei dati rende compatibile un ampio ventaglio di possibili evoluzioni dell'epidemia. Etichettare tali analisi come “previsioni” – pur essendo tecnicamente corretto – risulterebbe fuorviante in ambito operativo, dato il loro basso potere predittivo.

Una previsione richiede non solo la conoscenza dei parametri che descrivono la storia naturale del patogeno, ma anche la capacità di anticipare, in termini quantitativi, gli eventi in grado di influenzare la futura dinamica epidemica.

Tra questi, rivestono particolare importanza gli interventi di distanziamento sociale che verranno adottati (quali, quando e con che impatto), la copertura vaccinale progressivamente raggiunta, l'emergere di varianti virali e il comportamento individuale dei cittadini. L'influenza di tali fattori può variare sensibilmente a seconda dell'epidemia considerata: il grado di prevedibilità di un'epidemia dipende infatti in larga misura dalla gravità dell'infezione, che condiziona l'intensità e la tempestività delle risposte istituzionali e dei comportamenti individuali.

Nel caso di SARS-CoV-2, per questi motivi, è sempre stato estremamente complesso formulare previsioni attendibili sull'evoluzione dell'epidemia. All'inizio del 2020, ad esempio, non era semplice anticipare l'introduzione di un lockdown nazionale né valutarne gli effetti; analogamente, nel settembre dello stesso anno, risultava difficile prevedere l'emanazione del DPCM del 3 novembre e le sue conseguenze. Allo stesso modo, durante la primavera e l'estate del 2021, non era scontato ipotizzare il raggiungimento di coperture vaccinali superiori al 90%. Con l'emergere delle varianti a partire dal 2021, il quadro è diventato ulteriormente imprevedibile: la formulazione di previsioni affidabili avrebbe richiesto di conoscere in anticipo la tempistica di introduzione delle nuove varianti, la loro trasmissibilità e la capacità di evasione dell'immunità naturale e vaccinale.

Previsioni maggiormente solide si possono fare per virus il cui comportamento è noto, come ad esempio il West Nile virus, trasmesso dalle zanzare, di cui si può ragionevolmente pensare che avrà un picco estivo. Così come si può ragionevolmente prevedere, entro certi limiti, l'andamento dell'influenza stagionale, che di solito ha un andamento simile tutti gli anni.⁵

Analisi di scenario

Una analisi di scenario è una stima, con relativa incertezza, del futuro andamento dell'epidemia, sotto la condizione che si verifichino gli eventi che definiscono lo scenario.

Nell'impossibilità di conoscere in anticipo tutti gli eventi che possono influire sulla futura dinamica epidemica si possono formulare diverse ipotesi (che definiscono lo scenario) e analizzare le dinamiche corrispondenti.

Le analisi di scenario sono particolarmente utili per costruire stime di rischio, associate ad esempio ai diversi livelli di intervento che possono essere adottati (sia in termini di imposizione che di allentamento di misure restrittive) o ai diversi livelli di copertura vaccinale che si raggiungeranno.

Ad esempio, nel caso in cui siano in discussione diverse opzioni di intervento, con delle analisi di scenario si possono individuare gli interventi in grado di mantenere l'epidemia sotto controllo con alta probabilità. Si possono inoltre fornire stime del rischio epidemico (es. in termini di numero di casi, ammissioni in ospedale e decessi attesi nel tempo) associato agli interventi che non garantiscono il controllo dell'epidemia.

In generale, nel valutare retrospettivamente la qualità delle analisi di scenario è bene non confonderle con delle previsioni. Bisogna per prima cosa valutare bene cosa è stato fatto nella realtà (ad esempio in termini di interventi) e verificare poi se ci sono degli scenari che ipotizzavano quanto poi avvenuto nella realtà (sempre in termini di quegli stessi interventi). In caso affermativo, bisogna fare un confronto tra epidemia osservata e simulata in quello specifico scenario. Si nota che può esserci solo uno scenario compatibile con quanto osservato.

Il documento sulle riaperture nella primavera del 2020

Alcune analisi di scenario relative a SARS-CoV-2 sono state condotte ad aprile 2020 in vista dell'allentamento del lockdown.⁶ In quel caso si è valutato l'impatto su alcuni parametri clinici (ricoveri, decessi) corrispondente a diversi gradi di abbandono delle restrizioni.

Lo scenario da confrontare con l'epidemia osservata è quello in cui si assume: i) di non riaprire le scuole, ii) riaperture graduali delle attività lavorative a partire dal 4 maggio (quasi complete dal 18 maggio) mantenendo alte quote di lavoro agile, soprattutto nei servizi essenziali, iii) di mantenere limitazioni sulle attività di aggregazione sociale. I risultati di questo scenario sono coerenti con l'epidemia osservata durante l'estate del 2020.

Negli scenari in cui si assumevano riaperture precoci o maggiormente permissive in termini di contatti sociali (es. riaperture complete come prima dell'epidemia) la stima dell'impatto stimato sul sistema sanitario era molto maggiore di quanto osservato. Questo argomento è stato discusso in dettaglio nel capitolo 4.

Il documento sulle riaperture nella primavera del 2021

Viene discusso qui il documento sulle riaperture della primavera del 2021, realizzato sul finire dell'ondata causata dalla variante Alfa nell'ambito della collaborazione scientifica con l'ISS. In quell'occasione, il 16 aprile

2021, furono illustrati al CTS i possibili scenari futuri.⁷ Di seguito è riportata la slide conclusiva della presentazione, con il linguaggio solo leggermente rivisto ma senza alcuna modifica nei contenuti.

Principali evidenze presentate – CTS, 16 aprile 2021

- L'Rt al 3 aprile era intorno a 0,72. Ciò lascia un margine teorico per le riaperture pari a circa 0,28, in realtà inferiore poiché la riapertura delle scuole – il cui effetto si manifesterà con qualche settimana di ritardo – ha già eroso parte di quel margine.
- Riaperture precoci, anche mantenendo Rt intorno a 1, potrebbero determinare un numero costantemente elevato di decessi giornalieri.
- Al contrario, riaperture graduali a valle di un marcato calo dell'incidenza, mantenendo $Rt < 1$, potrebbero comportare un numero di decessi giornalieri estremamente più contenuto.
- Se le riaperture portassero Rt anche solo leggermente sopra 1 (ad esempio 1,1), la situazione potrebbe diventare difficilmente controllabile senza ricorrere a nuove restrizioni, soprattutto in caso di riaperture anticipate (entro aprile).
- Riaperture che spingessero Rt a 1,25 potrebbero generare una vera e propria quarta ondata, richiedendo misure rilevanti per evitare un numero molto elevato di morti in tempi rapidi.

Il titolo della relazione (“Scenari di riapertura”) e le conclusioni suggeriscono che si tratta di analisi di scenario e non di previsioni deterministiche. Va ribadito che la validità di uno scenario si valuta in base alle ipotesi su cui si fonda: qualora queste ipotesi non si verificassero, non è corretto considerare lo scenario “errato”, né tantomeno ritenere che eventuali “previsioni” – che non sono state formulate – possano essere considerate tali.

Nel corso dell'estate, a fronte di riaperture prudenti, l'Rt rimase per lunghi periodi al di sotto della soglia epidemica e i decessi calarono sensibilmente, in linea con quanto previsto nello scenario corrispondente. Infatti, nella presentazione del 16 aprile era stato sottolineato che “riaperture graduali, a valle di un marcato calo dell'incidenza e mantenendo $Rt < 1$, comporteranno un numero di decessi giornalieri estremamente più contenuto.”

Fu inoltre evidenziato che un eventuale aumento dell'Rt fino a 1,25 avrebbe potuto comportare rischi significativi, considerato che ad aprile 2021 meno del 10% della popolazione aveva ricevuto due dosi di vaccino.⁸ Nei mesi successivi la copertura vaccinale crebbe rapidamente, superando

il 50% a fine luglio e contribuendo in modo decisivo al controllo della trasmissione, ma ad aprile questa era ancora soltanto una prospettiva.

Gli scenari più severi, basati su ipotesi specifiche che non si sono realizzate, vanno interpretati come valutazioni prospettiche del rischio elaborate in un contesto di grande incertezza. Ad esempio, risultava impossibile ad inizio aprile 2021 prevedere il livello di copertura vaccinale raggiungibile a tarda estate e oltre. Tali valutazioni risultarono utili per delineare la gamma di possibili evoluzioni epidemiche.

Proiezione

Una proiezione è una stima, con relativa incertezza, del futuro andamento dell'epidemia, sotto la condizione che i parametri che regolano l'epidemia (es. R_t) non cambino nel futuro.

Una proiezione è una particolare analisi di scenario (scenario *status quo*) ed è un utile indicatore di rischio.

Una proiezione è uno strumento solitamente utile nel breve periodo, per cui è lecito non attendersi modifiche sostanziali dei parametri; una proiezione può anche essere considerata come una previsione a breve termine.

Un esempio di proiezione (a 15 e 30 giorni) è quella sull'occupazione dei posti letto ospedalieri di area medica e terapia intensiva che è stata utilizzata nei monitoraggi settimanali sull'epidemia (dettagli in capitolo 7). Queste proiezioni erano basate sull'assunzione che l' R_t sarebbe rimasto costante e che non ci sarebbero stati cambiamenti sostanziali negli altri parametri. Le proiezioni a 30 giorni non possono essere interpretate come previsioni a breve termine. Nel periodo di analisi di 30 giorni, molto spesso le condizioni epidemiologiche cambiavano a causa di i) misure introdotte o allentate; ii) nuove varianti virali; iii) vaccinazione; iv) comportamenti individuali.

Proiezioni dell'epidemia da SARS-CoV-2 sono state anche realizzate nell'estate 2020 per valutare il possibile andamento dell'epidemia in autunno. Questo argomento è stato discusso in dettaglio nel capitolo 5.

Note

1 William Ogilvy Kermack, Anderson Gray McKendrick, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, in «Proceedings of the Royal Society of London. Series A», 115/772, 1927, pp. 700-721; Roy M. Anderson, Robert M. May, *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford, Oxford University Press, 1991; Odo Diekmann, Hans Heesterbeek, Tom Britton, *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics*, Princeton, Princeton University Press, 2013.

2 W. O. Kermack, A. G. McKendrick, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*.

3 John P.A. Ioannidis *et al.*, *Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024*, in «JAMA Health Forum», vol. 6/7, 2025, an e252223.

4 ISS e FBK, *Previsioni, scenari, proiezioni: come si anticipa l'andamento dell'epidemia*.

5 Con l'eccezione della stagione 2020-2021, in cui il distanziamento sociale ha influito notevolmente sulla curva dei contagi, e della stagione pandemica 2009-2010.

6 V. Marziano *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*.

7 Stefano Merler, *Scenari di riapertura*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 16 aprile 2021.

8 V. Marziano *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 infections and associated changes in COVID-19 severity and fatality*.

Conclusioni

Le evidenze presentate mostrano che, pur in presenza di dati incompleti e in rapido mutamento, è stato possibile stimare tempestivamente le variabili fondamentali che caratterizzano la diffusione del contagio. Tra queste figurano il periodo di incubazione, l'intervallo seriale e il tempo di generazione, nonché parametri legati alla trasmissibilità, alla suscettibilità, alla gravità clinica e all'efficacia vaccinale. La conoscenza di tali parametri ha permesso di definire scenari di pianificazione adeguati, sviluppare modelli matematici in grado di descrivere coerentemente l'evoluzione dell'epidemia e supportare la valutazione dei rischi associati a diverse opzioni di intervento.

Un principio cardine di questo lavoro è il riconoscimento dei limiti dei dati e dei metodi e dell'incertezza, talvolta rilevante, delle stime. Tuttavia, limiti e incertezza non devono essere interpretati come assenza di conoscenza. Fin dalle prime fasi dell'emergenza, i principali parametri chiave – in particolare quelli relativi alla trasmissibilità, alla dinamica temporale dei contagi e alla gravità clinica – sono risultati stimabili con livelli di robustezza sufficienti a delineare scenari di rischio credibili. Le incertezze riguardavano la quantificazione precisa degli esiti, non la comprensione dei meccanismi fondamentali della diffusione del contagio e del suo potenziale impatto sulla salute pubblica.

In contesti di emergenza epidemica, l'azione non richiede una riduzione completa dell'incertezza, ma una valutazione rigorosa della plausibilità degli scenari più avversi. In questo senso, i modelli matematici, pur non potendo prevedere il futuro con certezza, si sono rivelati strumenti indispensabili. Hanno permesso di interpretare in modo coerente la dinamica epidemica e di valutare i rischi associati. La progressiva disponibilità di

nuovi dati ha consentito di affinare le stime, senza modificare sostanzialmente le indicazioni di fondo.

Le analisi di scenario presentate non avevano l'obiettivo di prevedere il futuro, ma di rendere esplicite le conseguenze plausibili di diverse scelte in condizioni di incertezza. Le analisi sulle misure non farmacologiche, con particolare riferimento alla prima e alla seconda ondata del 2020, risultano coerenti con le conclusioni dell'Inchiesta del Regno Unito sul Covid-19.¹ Questo fornisce un riscontro esterno sulla solidità delle evidenze e dell'approccio metodologico adottato, basato sulla pianificazione proattiva per scenari e sul rifiuto dei modelli intesi come oracoli. La coerenza si estende anche all'uso della modellistica come strumento dinamico per anticipare l'impatto delle varianti e valutare l'interazione tra progressione vaccinale e circolazione virale.

L'analisi presentata si è concentrata volutamente sulla valutazione del danno da infezione, inteso come impatto clinico sulla popolazione. Tuttavia, l'esperienza pandemica ha mostrato che le dinamiche epidemiche possono essere strettamente intrecciate con fattori sociali ed economici. Ciò evidenzia la necessità di sviluppare, in futuro, approcci integrati e multidisciplinari, settore in cui i modelli disponibili sono ancora in fase embrionale.

Un elemento critico emerso riguarda il ruolo del tempo nelle decisioni di sanità pubblica. Le analisi indicano che ritardi anche contenuti nell'implementazione delle misure possono essere associati a differenze sostanziali negli esiti epidemiologici, soprattutto in contesti di crescita esponenziale. Questo sottolinea l'importanza di considerare la tempistica come una variabile critica, al pari della tipologia e dell'intensità degli interventi.

I modelli matematici si sono rivelati utili strumenti anche per sviluppare analisi epidemiologiche ex-post, condotte con finalità puramente scientifiche per approfondire le dinamiche di trasmissione dell'infezione. Tali studi hanno permesso di valutare retrospettivamente, con tutta la conoscenza disponibile, l'efficacia delle misure di contenimento adottate, consolidando così il bagaglio di conoscenze per pianificare le azioni di risposta.

Nel complesso, l'intero percorso scientifico suggerisce che una risposta maggiormente efficace a future emergenze epidemiche richiederà non solo il rafforzamento delle capacità analitiche e di sorveglianza, ma anche una riflessione sul rapporto tra evidenza scientifica, incertezza e decisioni. Rendere espliciti i margini di affidabilità delle analisi, comunicare chia-

ramente ciò che è noto e ciò che resta incerto, e accettare che decisioni rilevanti debbano talvolta essere assunte prima che l'evidenza sia completa, sono elementi essenziali per migliorare la capacità di risposta alle emergenze epidemiche.

In definitiva, questo lavoro non esprime giudizi su persone o istituzioni, ma mette a disposizione un patrimonio di evidenze e metodologie, rese possibili dalla capacità di fare rete tra istituzioni diverse. L'auspicio è che tale documentazione costituisca una base solida per rafforzare la preparazione e la risposta alle sfide future, offrendo una chiave di lettura rigorosa e onesta di quanto vissuto e contribuendo a una “conoscenza reale”, capace di andare oltre il semplice *nome delle cose* (Richard Feynman).

Note

1 UK Covid-19 Inquiry, *Modules 2, 2A, 2B, 2C: Core decision-making and political governance*, V. 1, *Introduction and key events from January 2020 to May 2022*, a report by The Rt Hon the Baroness Hallett DBE, Chair of the UK Covid-19 Inquiry, 20 novembre 2025, pp. 2-8. <https://covid19.public-inquiry.uk/reports/modules-2-2a-2b-2c-core-decision-making-and-political-governance-volume-i>.

Bibliografia

La seguente bibliografia, che contiene tutti i contributi scientifici citati nel corso del volume e solo questi, è ordinata alfabeticamente per il primo autore/autrice del contributo; nei casi di più di un contributo con lo stesso autore/autrice, questi sono ulteriormente ordinati alfabeticamente per titolo.

- Ajelli, Marco *et al.*, *Evaluation of model prediction during the early phase of the 2009 influenza pandemic in Italy*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 5 (suppl. 1), 2011, pp. 222-226, DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00209.x.
- Ajelli, Marco *et al.*, *Model predictions and evaluation of possible control strategies for the 2009 A/H1N1v influenza pandemic in Italy*, in «Epidemiology and Infection», 139, 2011, pp. 68-79, DOI: 10.1017/S0950268810001317.
- Ajelli, Marco *et al.*, *Spatiotemporal dynamics of the Ebola epidemic in Guinea and implications for vaccination and disease elimination: a computational modeling analysis*, in «BMC Medicine», 14, 2016, an 130, DOI: 10.1186/s12916-016-0678-3.
- Ajelli, Marco *et al.*, *The 2014 Ebola virus disease outbreak in Pujehun, Sierra Leone: epidemiology and impact of interventions*, in «BMC Medicine», 13, 2015, an 281, DOI: 10.1186/s12916-015-0524-z.
- Ajelli, Marco *et al.*, *Vaccination Strategies for Ebola in the Democratic Republic of Congo: The WHO-Ebola Modeling Collaboration*, in «International Journal of Infectious Diseases», 153, 2025, an 107779, DOI: 10.1016/j.ijid.2025.107779.
- Ajelli, Marco e Merler, Stefano, *Transmission potential and design of adequate control measures for Marburg hemorrhagic fever*, in «PLoS One», 7/12, 2012, an e50948, DOI: 10.1371/journal.pone.0050948.
- Aleta, Alberto *et al.*, *Modelling the impact of testing, contact tracing and household quarantine on second waves of COVID-19*, in «Nature Human Behaviour», 4, 2020, pp. 964-971, DOI: 10.1038/s41562-020-0931-9.

- Anderson, Roy M. e May, Robert M., *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford, Oxford University Press, 1991.
- Ang, Hadrian Jules *et al.*, *Reconstructing the impact of COVID-19 on the immunity gap and transmission of respiratory syncytial virus in Lombardy, Italy*, in «eBioMedicine», 95, 2023, an 104745, DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104745.
- Betta, Monica *et al.*, *Perspectives on optimal control of varicella and herpes zoster by mass routine varicella vaccination*, in «Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences», 283, 2016, an 20160054, DOI: 10.1098/rspb.2016.0054.
- Bi, Qifang *et al.*, *Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/8, pp. 911-919, DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
- Bianconi, Irene *et al.*, *Tracking Seasonal Influenza Trends in South Tyrol During 2022/2023 Using Genomic Surveillance Data*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 19, 2025, an e70083, DOI: 10.1111/irv.70083.
- Bizzotto, Andrea *et al.*, *Forecasting norovirus cases on cruise ships to support outbreak management on board*, in «Travel Medicine and Infectious Disease», 65, 2025, an 102850, DOI: 10.1016/j.tmaid.2025.102850.
- Bizzotto, Andrea *et al.*, *Increasing situational awareness through nowcasting of the reproduction number*, in «Frontiers in Public Health», 12, 2024, an 1430920, DOI: 10.3389/fpubh.2024.1430920.
- Bosetti, Paolo *et al.*, *Heterogeneity in social and epidemiological factors determines the risk of measles outbreaks*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 117/48, pp. 30118-30125, 2020, DOI: 10.1073/pnas.1920986117.
- Brisson, Marc *et al.*, *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models*, in «The Lancet Public Health», 1/1, 2016, an e8-e17, DOI: 10.1016/S2468-2667(16)30001-9.
- Cattaneo, Paolo *et al.*, *Transmission of autochthonous Aedes-borne arboviruses and related public health challenges in Europe 2007-2023: a systematic review and secondary analysis*, in «The Lancet Regional Health – Europe», 51, 2025, an 101231, DOI: 10.1016/j.lanepe.2025.101231.
- Centro nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute, *Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale*, 2006, https://www.epicentro.iss.it/focus/flu_aviaria/pdf/piano-pandemico.pdf.

- Cereda, Danilo *et al.*, *The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy*, in «Epidemics», 37, 2021, an 100528, DOI: 10.1016/j.epidem.2021.100528.
- Chharia, Aviral *et al.*, *Accuracy of US CDC COVID-19 forecasting models*, in «Frontiers in Public Health», 12, 2024, an 1359368, DOI: 10.3389/fpubh.2024.1359368.
- Chinazzi, Matteo *et al.*, *The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak*, in «Science», 368/6489, 2020, pp. 395-400, DOI: 10.1126/science.aba9757.
- Cheng, Kar K. e Gong, Wenjie, *Covid-19: How can we safely exit lockdown?*, in «The British Medical Journal Opinion», 11 Maggio 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/11/covid-19-how-can-we-safely-exit-lockdown/>.
- Chowell, Gerardo *et al.*, *Perspectives on model forecasts of the 2014-2015 Ebola epidemic in West Africa: lessons and the way forward*, in «BMC Medicine», 15, 2017, an 42, DOI: 10.1186/s12916-017-0811-y.
- Claeson, Mariam e Hanson, Stefan, *COVID-19 and the Swedish enigma*, in «The Lancet», 397/10271, pp. 259-261, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32750-1.
- Cori, Anne *et al.*, *A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics*, in «American Journal of Epidemiology», 178/9, 2013, pp. 1505-1512, DOI: 10.1093/aje/kwt133.
- COVID research: a year of scientific milestones*, in «Nature», 5 May 2021, DOI: 10.1038/d41586-020-00502-w.
- Cramer, Estee Y. *et al.*, *Evaluation of individual and ensemble probabilistic forecasts of COVID-19 deaths in the United States*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 119/15, 2022, an. e2113561119, DOI: 10.1073/pnas.2113561119.
- D'Andrea, Valeria *et al.*, *Spatial spread of COVID-19 during the early pandemic phase in Italy*, in «BMC Infectious Diseases», 24, 2024, an 450, DOI: 10.1186/s12879-024-09343-8.
- D'Angelo, Daniela *et al.*, *Strategies to exiting the COVID-19 lockdown for workplace and school: A scoping review*, in «Safety Science», 134, 2020, an 105067, 2020, DOI: 10.1016/j.ssci.2020.105067.
- Davies, Nicholas G. *et al.*, *Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England*, in «Medrxiv», 26/12/2020 (pubblicato successivamente col titolo *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*, in «Science», 372/6538, 2021, DOI: 10.1126/science.abg3055).
- Davis, Jessica T. *et al.*, *Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave*, in «Nature», 600, 2021, pp. 127-132, DOI: 10.1038/s41586-021-04130-w.

- De Bellis, Alfredo *et al.*, *Model-based evaluation of the impact of a potential HIV cure on HIV transmission dynamics*, in «Nature Communications», 16, 2025, an 3527, DOI: 10.1038/s41467-025-58657-x.
- De Bellis, Alfredo *et al.*, *Mitigating norovirus spread on cruise ships: A model-based assessment of diagnostic timing and isolation*, in «Journal of Travel Medicine», 32/7, 2025, an taaf059, DOI: 10.1093/jtm/taaf059.
- Diekmann, Odo e Heesterbeek, Hans e Britton, Tom, *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics*, Princeton, Princeton University Press, 2013.
- Di Ruscio, Francesco *et al.*, *Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 116/19, 2019, pp. 14599-14605, DOI: 10.1073/pnas.1900959116.
- Fedele, Giorgio *et al.*, *A 12-month follow-up of the immune response to SARS-CoV-2 primary vaccination: evidence from a real-world study*, in «Frontiers in Immunology», 14, 2023, an 1272119, DOI: 10.3389/fimmu.2023.1272119.
- Fedele, Giorgio *et al.*, *Evaluation of humoral and cellular response to four vaccines against COVID-19 in different age groups: a longitudinal study*, in «Frontiers in Immunology», 13, 2022, an 1021396, DOI: 10.3389/fimmu.2022.1021396.
- Ferigato, Sabrina *et al.*, *The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic*, in «The Lancet», 396/10263, 2020, p. 1636, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32164-4.
- Flaxman, Seth *et al.*, *Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe*, in «Nature», 584, 2020, pp. 257-260, DOI: 10.1038/s41586-020-2405-7.
- Fumanelli, Laura *et al.*, *Model-Based Comprehensive Analysis of School Closure Policies for Mitigating Influenza Epidemics and Pandemics*, in «PLOS Computational Biology», 12, 2016, an e1004681, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004681.
- Gatto, Marino *et al.*, *Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 117/19, pp. 10484-10491, DOI: 10.1073/pnas.2004978117.
- Gilbert, Marius *et al.*, *Preparing for a responsible lockdown exit strategy*, in «Nature Medicine», 26, 2020, pp. 643-644, DOI: 10.1038/s41591-020-0871-y.
- Godlee, Fiona, *Covid-19: It's too soon to lift lockdown*, in «The British Medical Journal», 369, 2020, an m2202, DOI: 10.1136/bmj.m2202.
- Grasselli, Giacomo *et al.*, *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients*

- Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*, in «JAMA», 323/16, 2020, pp. 1574-1581, DOI: 10.1001/jama.2020.5394. .
- Grasselli, Giacomo e Pesenti, Antonio e Cecconi, Maurizio, *Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy Early Experience and Forecast During an Emergency Response*, in «JAMA», 323/16, 2020, pp. 1545-1546, DOI: 10.1001/jama.2020.4031.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Assessing the potential risk of Zika virus epidemics in temperate areas with established Aedes albopictus populations*, in «Eurosurveillance», 21/15, 2016, an 30199, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.15.30199.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *The decline of the 2022 Italian mpox epidemic: Role of behavior changes and control strategies*, in «Nature Communications», 15, 2024, an 2283, DOI: 10.1038/s41467-024-46590-4.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Early Estimates of Monkeypox Incubation Period, Generation Time, and Reproduction Number, Italy, May-June 2022*, in «Emerging Infectious Diseases», 28/10, 2022, pp. 2078-2081, DOI: 10.3201/eid2810.221126.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *The Epidemiology of Herpes Zoster After Varicella Immunization Under Different Biological Hypotheses: Perspectives From Mathematical Modeling*, in «American Journal of Epidemiology», 183/8, 2016, pp. 765-773, DOI: 10.1093/aje/kwv240.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Evaluating the effect of targeted strategies as control tools for hypervirulent meningococcal C outbreaks: a case study from Tuscany, Italy, 2015 to 2016*, in «Eurosurveillance», 28/19, 2023, an 2200650, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.19.2200650.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy*, in «Emerging Infectious Diseases», 27/1, 2021, pp. 267-270, DOI: 10.3201/eid2701.202114.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020*, in «Eurosurveillance», 25/12, 2020, an pii=2000293, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000293.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Quantifying the spatial spread of dengue in a non-endemic Brazilian metropolis via transmission chain reconstruction*, in «Nature Communications», 9, 2018, an 2837, DOI: 10.1038/s41467-018-05230-4.
- Guzzetta, Giorgio *et al.*, *Spatial modes for transmission of chikungunya virus during a large chikungunya outbreak in Italy: a modeling analysis*, in «BMC Medicine», 18/1, 2020, an 226, DOI: 10.1186/s12916-020-01674-y.
- Guzzetta, Giorgio e Merler, Stefano, *Stime della trasmissibilità di SARS-CoV-2 in Italia, 7 dicembre 2020*, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt.pdf>.

- Harp, Rayan D. *et al.*, *Evaluation of the 2022 West Nile virus forecasting challenge, USA*, in «Parasites & Vectors», 18, 2025, an 152, DOI: 10.1186/s13071-025-06767-2.
- Ioannidis, John P.A. *et al.*, *Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024*, in «JAMA Health Forum», vol. 6/7, 2025, an e252223, DOI: 10.1001/jamahealthforum.2025.2223.
- Istituto Nazionale di Statistica, *Indagine sierologica su Covid-19 del Ministero della Salute e di Istat*, 3 Agosto 2020, <https://www.istat.it/notizia/indagine-sierologica-su-covid-19-condotta-da-ministero-della-salute-e-istat/>.
- Istituto Superiore di Sanità e Fondazione Bruno Kessler, *Previsioni, scenari, proiezioni: come si anticipa l'andamento dell'epidemia*, 18 agosto 2021, online: https://www.iss.it/covid-19-primo-piano/-/asset_publisher/yX1afjCDBkWH/content/id/5818085?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yX1afjC.
- Kermack, William Ogilvy e Gray McKendrick, Anderson, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, in «Proceedings of the Royal Society of London. Series A», 115/772, 1927, pp. 700-721, DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.
- The Lancet Editors, *Sustaining containment of COVID-19 in China*, in «The Lancet», 395/10232, 2022, p. 1230, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30864-3.
- Lanini, Simone *et al.*, *Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials*, in «The Lancet Infectious Diseases», 19/12, 2019, an e444-e451, DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30284-1.
- Lavezzo, Enrico *et al.*, *Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'*, in «Nature», 584, 2020, pp. 425-429, DOI: 10.1038/s41586-020-2488-1.
- Leung, Kathy *et al.*, *First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment*, in «The Lancet», 395/10233, 2020, pp. 1382-1393, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30746-7.
- Leung, Kathy e Wu, Joseph T., *The gradual release exit strategy after lockdown against COVID-19*, in «The Lancet Regional Health – Western Pacific», 1, 2020, an 100008, DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100008.
- Levin, Andrew T. *et al.*, *Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications*, in «European Journal of Epidemiology», 35, 2020 p. 1123-1138, DOI: 10.1007/s10654-020-00698-1.
- Li, Qun *et al.*, *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Corona-*

- virus-Infected Pneumonia*, in «New England Journal of Medicine», 382/13, 2020, pp. 1199-1207, DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Lippiello, Eugenio *et al.*, *Estimating generation time of SARS-CoV-2 variants in Italy from the daily incidence rate*, in «Scientific Reports», 2023, 13, an 11543, DOI: 10.1038/s41598-023-38327-y.
- Liu, Quan-Hui *et al.*, *The COVID-19 outbreak in Sichuan, China: Epidemiology and impact of interventions*, in «PLoS Computational Biology», vol. 16/12, 2020, an e1008467, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008467.
- Liu, Quan-Hui *et al.*, *Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 115/50, 2018, pp. 12680-12685, DOI: 10.1073/pnas.1811115115.
- Liu, Quan-Hui *et al.*, *Model-based evaluation of alternative reactive class closure strategies against COVID-19*, in «Nature Communications», 13, 2022, an 322, DOI: 10.1038/s41467-021-27939-5.
- Manica, Mattia *et al.*, *Assessing the risk of autochthonous yellow fever transmission in Lazio, central Italy*, in «PLoS Neglected Tropical Diseases», 13, 2019, an e0006970, 2019, DOI: 10.1371/journal.pntd.0006970.
- Manica, Mattia *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 transmission in educational settings: A retrospective cohort study*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 17, 2023, an e13049, 2023, DOI: 10.1111/irv.13049.
- Manica, Mattia *et al.*, *Estimation of the incubation period and generation time of SARS-CoV-2 Alpha and Delta variants from contact tracing data*, in «Epidemiology and Infection», 2023, 151, an e5, DOI: 10.1017/S0950268822001947.
- Manica, Mattia *et al.*, *Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy*, in «Nature Communications», 1, 2021, an 4570, DOI: 10.1038/s41467-021-24832-z.
- Manica, Mattia *et al.*, *Intrinsic generation time of the SARS-CoV-2 Omicron variant: An observational study of household transmission*, in «The Lancet Regional Health – Europe», 2022, 19, an 100446, DOI: 10.1016/j.lane-pe.2022.100446.
- Manica, Mattia *et al.*, *The risk of symptomatic infection during a second COVID-19 wave, in SARS-CoV-2 seropositive individuals*, in «Clinical Infectious Diseases», 74/5, 2022, pp. 893-896, DOI: 10.1093/cid/ciab556.
- Manica, Mattia *et al.*, *Transmission dynamics of the ongoing chikungunya outbreak in Central Italy: from coastal areas to the metropolitan city of Rome, summer 2017*, in «Eurosurveillance», 22/44, 2017, an 172-00685, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00685.
- Marini, Giovanni *et al.*, *Effectiveness of Ultra-Low Volume insecticide spraying to prevent dengue in a non-endemic metropolitan area of Brazil*, in «PLoS

- Computational Biology», 15/3, 2019, an e1006831, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006831.
- Marini, Giovanni *et al.*, *First outbreak of Zika virus in the continental United States: a modelling analysis*, in «Eurosurveillance», 22/37, 2017, an 30612, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30612.
- Marcellusi, Andrea *et al.*, *The Impact of COVID-19 Vaccination on the Italian Healthcare System: A Scenario Analysis*, in «Clinical Drug Investigation», 42, 2022, pp. 237-242, DOI: 10.1007/s40261-022-01127-9.
- Marziano, Valentina *et al.*, *The effect of COVID-19 vaccination in Italy and perspectives for living with the virus*, in «Nature Communications», 12, 2021, an 7272, DOI: 10.1038/s41467-021-27532-w.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Epidemiologic Quantities for Monkeypox Virus Clade I from Historical Data with Implications for Current Outbreaks, Democratic Republic of the Congo*, in «Emerging Infectious Diseases», 30/10, 2024, pp. 2042-2046, DOI: 10.3201/eid3010.240665.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Estimates of Serial Interval and Reproduction Number of Sudan Virus, Uganda, August-November 2022*, in «Emerging Infectious Diseases», 29/7, 2023, pp. 1429-1432, DOI: 10.3201/eid2907.221718.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Estimating measles susceptibility and transmission patterns in Italy: an epidemiological assessment*, in «The Lancet Infectious Diseases», 25/12, 2025, pp. 1303-1313, DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00293-2.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Estimating SARS-CoV-2 infections and associated changes in COVID-19 severity and fatality*, in «Influenza and Other Respiratory Viruses», 17/8, 2023, an e13181, DOI: 10.1111/irv.13181.
- Marziano, Valentina *et al.*, *The impact of demographic changes on the epidemiology of herpes zoster: Spain as a case study*, in «Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences», 282, 2015, an 20142509, DOI: 10.1098/rspb.2014.2509.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Modeling the impact of changes in day-care contact patterns on the dynamics of varicella transmission in France between 1991 and 2015*, in «PLoS Computational Biology», 14, 2018, an e1006334, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006334.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Parental vaccination to reduce measles immunity gaps in Italy*, in «eLife», 8, 2019, an e44942, 2019, DOI: 10.7554/eLife.44942.
- Marziano, Valentina *et al.*, *Retrospective analysis of the Italian exit strategy from COVID-19 lockdown*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 118/4, 2021, an e2019617118, DOI: 10.1073/pnas.2019617118.
- Matusali, Giulia *et al.*, *Dengue Virus Dynamic and Persistence in Body Fluids of Infected Patients in Italy, 2018-2023*, in «Journal of Medical Virology», 97/4, 2025, an e70322, DOI: 10.1002/jmv.70322.

- McKee, Martin, *The questions we need to answer before easing lockdown*, in «The British Medical Journal Opinion», 6 Maggio 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/06/martin-mckee-the-questions-we-need-to-answer-before-easing-lockdown/>.
- Melegaro, Alessia *et al.*, *The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: a modelling and cost-effectiveness study*, in «BMC Medicine», 16, 2018, an 117, DOI: 10.1186/s12916-018-1094-7.
- Menegale, Francesco *et al.*, *Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis*, in «JAMA Network Open», 6/5, 2023, an e2310650, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10650.
- Menegale, Francesco *et al.*, *Impact of routine prophylaxis with monoclonal antibodies and maternal immunisation to prevent respiratory syncytial virus hospitalisations, Lombardy region, Italy, 2024/25 season*, in «Eurosurveillance», 30/14, 2025, an 2400637, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.14.2400637.
- Menegale, Francesco *et al.*, *Risk assessment and perspectives of local transmission of chikungunya and dengue in Italy, a European forerunner*, in «Nature Communications», 16, 2025, an 6237, DOI: 10.1038/s41467-025-61109-1.
- Merler, Stefano *et al.*, *Containing Ebola at the Source with Ring Vaccination*, in «PLoS Neglected Tropical Diseases», 10/11, 2016, an e0005093, DOI: 10.1371/journal.pntd.0005093.
- Merler, Stefano, *Evolving epidemiological characteristics and transmission dynamics of human infections with 2019 novel coronavirus in China: a descriptive and modeling study*, Roma, Istituto Superiore di Sanità, 5 febbraio 2020.
- Merler, Stefano, *Monitoraggio di COVID-19 in Italia*, 8 giugno 2020, https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/open-data/rt_diapo.pdf.
- Merler, Stefano, *Ripartenza dopo Natale e VOC*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 26 gennaio 2021.
- Merler, Stefano, *Scenari di diffusione di 2019-NCOV in Italia e impatto sul servizio sanitario, in caso il virus non possa essere contenuto localmente*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 12 febbraio 2020.
- Merler, Stefano, *Scenari di riapertura*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 16 aprile 2021.
- Merler, Stefano, *Valutazione di politiche di riapertura utilizzando contatti sociali e rischio di esposizione professionale*, Roma, Comitato Tecnico Scientifico, 22 aprile 2020, <http://www.regioni.it/download/news/611244/>.
- Merler, Stefano *et al.*, *Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 15/2, 2015, pp. 204-211, DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71074-6.

- Mizumoto, Kenji e Kagaya, Katsushi e Chowell, Gerardo, *Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City, China, January-February, 2020*, in «BMC Medicine», 18, 202, an 217, DOI: 10.1186/s12916-020-01691-x.
- Molina Grané, Carla *et al.*, *SARS-CoV-2 transmission patterns in educational settings during the Alpha wave in Reggio-Emilia, Italy*, in «Epidemics», 44, 2023, an 100712, DOI: 10.1016/j.epidem.2023.100712.
- The New England Journal of Medicine Editors, *Dying in a Leadership Vacuum*, in «The New England Journal of Medicine», 383, 2020, pp. 1479-1480, DOI: 10.1056/NEJMe2029812.
- Nishiura, Hiroshi *et al.*, *The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: Estimation Using Japanese Passengers Data on Evacuation Flights*, in «Journal of Clinical Medicine», 9, 2020, an 419, DOI: 10.3390/jcm9020419.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, *Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020*, in «China CDC Weekly», 2/8, 2020, pp. 113-122, DOI: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-6450.2020.02.003.
- Organizzazione Mondiale della Sanità, *Pandemic Influenza Risk Management: A WHO guide to inform and harmonize national and international pandemic preparedness and response*, Geneva, World Health Organization, 2017, <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/21170012-dcb2-4283-af0d-5c1eb5edff32/content>.
- Panovska-Griffiths, Jasmina *et al.*, *Balancing lives and livelihoods: relaxation of lockdown needs to be finely balanced*, in «The British Medical Journal Opinion», 1 Giugno 2020, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/01/balancing-lives-and-livelihoods-in-post-covid-19-lockdown/>.
- Parolini, Nicola *et al.*, *Modelling the COVID-19 epidemic and the vaccination campaign in Italy by the SUIHTER model*, in «Infectious Disease Modelling», 7/2, 2022, pp. 45-63, DOI: 10.1016/j.idm.2022.03.002.
- Poletti, Piero *et al.*, *Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020*, in «Eurosurveillance», 25/31, 2020, an pii=2001383, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001383. .
- Poletti, Piero *et al.*, *Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy*, in «JAMA Network Open», 4/3, 2021, an e211085, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1085.

- Poletti, Piero *et al.*, *Evaluating vaccination strategies for reducing infant respiratory syncytial virus infection in low-income settings*, in «BMC Medicine», 13, 2015, an 49, DOI: 10.1186/s12916-015-0283-x.
- Poletti, Piero *et al.*, *The hidden burden of measles in Ethiopia: how distance to hospital shapes the disease mortality rate*, in «BMC Medicine», 16, 2017, an 177, DOI: 10.1186/s12916-018-1171-y.
- Poletti, Piero *et al.*, *Seroprevalence of and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers During the Early COVID-19 Pandemic in Italy*, in «JAMA Network Open», 4/7, 2021, an e2115699, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15699.
- Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale*, Roma, Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità, 2020 (=Libro Blu), https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_pubblicazioni_3005_3_alleg.pdf.
- Reno, Chiara *et al.*, *The impact of health policies and vaccine rollout on the COVID-19 pandemic waves in Italy*, in «Health Policy and Technology», 11/2, 2022, an 100604, DOI: 10.1016/j.hlpt.2022.100604.
- Riccardo, Flavia *et al.*, *COVID-19 response: effectiveness of weekly rapid risk assessments, Italy*, in «Bulletin of the World Health Organization», 100, 2022, pp. 161-167, DOI: 10.2471/BLT.21.286317.
- Riccardo, Flavia *et al.*, *Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020*, in «Eurosurveillance», 25/49, 2020, an pii=2000790, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2000790.
- Riccardo, Flavia *et al.*, *Winning during a pandemic: epidemiology of SARS-CoV-2 during EURO2020 in Italy*, in «Epidemiology and Infection», 150, 2022, an e166, DOI: 10.1017/S0950268822000723.
- Rovida, Francesca *et al.*, *The 2023 Dengue Outbreak in Lombardy, Italy: A One-Health Perspective*, in «Travel Medicine and Infectious Disease», 64, 2025, an 102795, DOI: 10.1016/j.tmaid.2025.102795.
- Sabbatini, Chiara E. *et al.*, *Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios*, in «INSERM Report», 26, 2021, https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf.
- Sacco, Chiara *et al.*, *Autochthonous dengue outbreak in Marche Region, Central Italy, August to October 2024*, in «Eurosurveillance», 29/47, 2024, an 2400713, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.47.2400713.
- Sacco, Chiara *et al.*, *Estimating averted COVID-19 cases, hospitalisations, inten-*

- sive care unit admissions and deaths by COVID-19 vaccination, Italy, January–September 2021*, in «Eurosurveillance», 26/47, 2021, an pii=2101001, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101001.
- Sacco, Chiara *et al.*, *The impact of underreported infections on vaccine effectiveness estimates derived from retrospective cohort studies*, in «International Journal of Epidemiology», 53/3, 2024, an dyae077, DOI: 10.1093/ije/dyae077.
- Sherratt, Katharine *et al.*, *Predictive performance of multi-model ensemble forecasts of COVID-19 cases and deaths across Europe*, in «eLife», 12, 2023, an e81916, DOI: 10.7554/eLife.81916.
- Scally, Gabriel e Jacobson, Bobbie e Abbasi, Kamran, *The UK's public health response to covid-19 – Too little, too late, too flawed*, in «The British Medical Journal», 369, 2020, an 1932 10.1136/bmj.m1932.
- Stefanelli, Paola *et al.*, *Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021*, in «Eurosurveillance», 2022, 27/5, an pii=2100429, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2100429.
- Stefanelli, Paola *et al.*, *Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of northeastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases: a population-based study*, in «Clinical Microbiology and Infection», 27/4, 2021, pp. 633. e1-633.e7, DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.013.
- Stefanelli, Paola *et al.*, *Tracking the progressive spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Italy, December 2021 to January 2022*, in «Eurosurveillance», 2022, 27/45, an pii=2200125, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.45.2200125.
- Sun, Kaiyuan *et al.*, *Quantifying the risk of local Zika virus transmission in the contiguous US during the 2015-2016 ZIKV epidemic*, in «BMC Medicine», 16, 2018, an 195, DOI: 10.1186/s12916-018-1185-5.
- Trentini, Filippo *et al.*, *Characterizing the transmission patterns of seasonal influenza in Italy: lessons from the last decade*, in «BMC Public Health», 22, 2022, article number (=an) 19, DOI: 10.1186/s12889-021-12426-9.
- Tizzani, Michele *et al.*, *Impact of tiered measures on social contact and mixing patterns of in Italy during the second wave of COVID-19*, in «BMC Public Health», 23, 2023, an 906, DOI: 10.1186/s12889-023-15846-x.
- Trentini, Filippo *et al.*, *The introduction of 'No jab, No school' policy and the refinement of measles immunisation strategies in high-income countries*, in «BMC Medicine», 17, 2019, an 86, DOI: 10.1186/s12916-019-1318-5.
- Trentini, Filippo *et al.*, *Investigating the relationship between interventions, contact patterns, and SARS-CoV-2 transmissibility*, in «Epidemics», 40, 2022, an 100601, DOI: 10.1016/j.epidem.2022.100601.
- Trentini, Filippo *et al.*, *Measles immunity gaps and the progress towards elimi-*

- nation: a multi-country modelling analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 17/10, 2017, pp. 1089-1097, DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30421-8.
- Trentini, Filippo *et al.*, *Modeling the interplay between demography, social contact patterns, and SARS-CoV-2 transmission in the South West Shewa Zone of Oromia Region, Ethiopia*, in «BMC Medicine», 19, 2021, an 89, DOI: 10.1186/s12916-021-01967-w.
- Trentini, Filippo *et al.*, *The pressure on healthcare system and intensive care utilization during the COVID-19 outbreak in the Lombardy region: a retrospective observational study on 43,538 hospitalized patients*, in «American Journal of Epidemiology», 191/1, 2022, pp. 137-146, DOI: 10.1093/aje/kwab252.
- UK Covid-19 Inquiry, *Modules 2, 2A, 2B, 2C: Core decision-making and political governance, V. 1, Introduction and key events from January 2020 to May 2022*, a report by The Rt Hon the Baroness Hallett DBE, Chair of the UK Covid-19 Inquiry, 20 novembre 2025. <https://covid19.public-inquiry.uk/reports/modules-2-2a-2b-2c-core-decision-making-and-political-governance-volume-i>
- van Kleef, Esther *et al.*, *Modelling practices, data provisioning, sharing and dissemination needs for pandemic decision-making: a European survey-based modellers' perspective, 2020 to 2022*, in «Eurosurveillance», 30/42, 2025, an 2500216, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.42.2500216.
- Verity, Robert *et al.*, *Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/6, 2020, pp. 669-677, DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- Virgillito, Chiara *et al.*, *Cross-sectional entomological data reveals an increased risk of arboviral transmission in a year of record-breaking heat in Southern Europe*, in «Communications Medicine», 5, 2025, an 307, DOI: 10.1038/s43856-025-00983-8.
- Wallinga, Jacco e Lipsitch, March, *How Generation Intervals Shape the Relationship between Growth Rates and Reproductive Numbers*, in «Proceeding of the Royal Society B», 274/1609, 2007 pp. 599-604, DOI: 10.1098/rspb.2006.3754.
- Wu, Yu *et al.*, *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains*, in «JAMA Network Open», 2022, 5/8, an e2228008, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008.
- Yang, Juan *et al.*, *Despite vaccination, China needs non-pharmaceutical interventions to prevent widespread outbreaks of COVID-19 in 2021*, in «Natu-

- re Human Behaviour», 5, 2021, pp. 1009-1020, DOI: 10.1038/s41562-021-01155-z.
- Zardini, Agnese *et al.*, *A quantitative assessment of epidemiological parameters required to investigate COVID-19 burden*, in «Epidemics», 37, 2021, an 100530, 2021, DOI: 10.1016/j.epidem.2021.100530.
- Zardini, Agnese *et al.*, *Estimating the potential risk of transmission of arboviruses in the Americas and Europe: a modelling study*, in «The Lancet Planetary Health», 8, 2024, an e30-e40, DOI: 10.1016/S2542-5196(23)00252-8.
- Zhang, Juanjuan *et al.*, *Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study*, in «The Lancet Infectious Diseases», 20/7, 2010, pp. 793-802, DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9.
- Zhang, Juanjuan *et al.*, *Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China*, in «Science», 368/6498, 2020, pp. 1481-1486, DOI: 10.1126/science.abb8001.
- Zhang, Qian *et al.*, *Spread of Zika virus in the Americas*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America», 114/22, 2017, an E4334-E4343, DOI: 10.1073/pnas.1620161114.

Questo libro racconta, con rigore documentale, il lavoro svolto dalla Fondazione Bruno Kessler durante la pandemia da COVID-19. Il volume ricostruisce in modo sistematico le attività di analisi e ricerca: dalla stima statistica dei parametri fondamentali che regolano la trasmissione e la severità della malattia, fino allo sviluppo di modelli matematici capaci di valutare scenari, rischi e impatto sul sistema sanitario. Il libro ripercorre le tappe centrali della pandemia: dalle prime analisi sull'epidemia in Cina alla definizione del Piano di Contingenza per l'Italia, dalla prima ondata alle strategie di riapertura, dalla seconda ondata fino all'emergere delle varianti e agli effetti della campagna vaccinale. Senza formulare giudizi retrospettivi, il testo offre una ricostruzione tecnica e trasparente delle evidenze prodotte. Tali risultati sono stati resi possibili grazie a una fitta rete di collaborazioni con istituzioni nazionali e internazionali. Il volume si propone così come memoria scientifica dell'emergenza e come strumento utile per rafforzare la preparazione del Paese di fronte a future crisi sanitarie.

Stefano Merler è direttore del Centro Health Emergencies della Fondazione Bruno Kessler di Trento.

Epidemiologo matematico, studia la dinamica di trasmissione delle malattie infettive. Sviluppa modelli statistici, matematici e computazionali per valutare l'impatto clinico e l'efficacia di strategie di intervento farmacologiche e non farmacologiche. Autore di oltre 200 pubblicazioni internazionali, da più di vent'anni contribuisce allo sviluppo di metodi di epidemiologia quantitativa volti a rafforzare la sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive.

ISBN 978-88-98989-90-4



9 788898 989904